



**Universidade Federal de Santa Catarina
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Farmácia**

**ESTUDO DE PREPARAÇÕES LÍQUIDAS ORAIS PEDIÁTRICAS DE MALEATO DE
ENALAPRIL EMPREGADAS NA TERAPIA HOSPITALAR DA INSUFICIÊNCIA
CARDÍACA CONGESTIVA**

**Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-Graduação em Farmácia como
requisito parcial à obtenção do grau de
Mestre em Farmácia.**

**Orientador: Prof Dr Marcos Antonio
Segatto Silva**

ALINE CLÁUDIA DE MELLO

**FLORIANÓPOLIS
2004**

*Dedico este trabalho aos meus pais
e meu irmão, que são parte
fundamental da minha vida,
apoando todas minhas decisões.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Marcos Antonio Segatto Silva pela orientação, apoio e incentivo para a realização deste trabalho;

À indústria farmacêutica EMS pela doação dos comprimidos que foram utilizados para a realização do projeto;

A todos do Hospital Infantil Joana de Gusmão que auxiliaram no desenvolvimento do trabalho; em especial ao Dr Maurício Laerte Silva pelo auxílio e a Farmacêutica Darlene Stollmeier que contribuiu no desenvolvimento da idéia inicial;

A todos do Laboratório de Controle de Qualidade, Téó, Hellen, Patrik, Talize, Ariane, Elaine, que tanto auxiliaram na pesquisa, quanto nos momentos finais da realização da dissertação;

Às bolsistas voluntárias que auxiliaram no desenvolvimento das várias etapas desta dissertação;

A Solange, técnica do Laboratório de Química Farmacêutica e Controle de Qualidade que sempre se mostrou pronta a solucionar nossas dificuldades;

Aos amigos do mestrado que foram importantes neste momento da minha vida;

Aos que ficaram em Maringá, a lembrança e o carinho que sempre tiveram por mim e os pensamentos positivos para vencer mais este desafio;

Aos amigos que fiz aqui em Florianópolis, agradeço pela amizade e palavras de alegria no final desta etapa;

Aos meus pais e irmão, o incentivo para superar todas as dificuldades;

Aos meus alunos pelo carinho, respeito e compreensão pelas falhas no início desta carreira;

E a Deus que é a força que nos motiva a continuar querendo melhorar cada dia mais.

SUMARIO

RESUMO	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xiii
ABREVIATURAS	xxi
I-INTRODUÇÃO	1
II-OBJETIVOS	4
2.1. Objetivo geral.....	4
2.2. Objetivos específicos.....	4
III-REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	5
3.1. Doenças Cardiovasculares.....	5
3.1.1. Fisiologia pediátrica.....	5
3.1.2. Fisiopatologia de cardiopatias congênitas.....	7
3.2. Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)	7
3.2.1. Quadro Clínico.....	9
3.2.2. Tratamento.....	10
3.3. Maleato de Enalapril.....	11
3.3.1. Metodologias de análise.....	11
3.3.2. Farmacodinâmica e Farmacocinética	13
3.3.3. Uso pediátrico.....	14
3.3.4. Estabilidade das preparações líquidas orais.....	15
3.4. Forma Farmacêutica Líquida.....	16
3.4.1. Aspectos Gerais.....	16
3.4.2. Controle de Qualidade.....	18
3.4.3. Validação de metodologias analíticas.....	19
3.5. Estudo de Estabilidade.....	21
3.5.1. Cinética química.....	23

IV-METODOLOGIA.....	25
4.1. Substância Química de Referência (SQR)	25
4.1.1. Características Organolépticas.....	25
4.1.2. Solubilidade.....	25
4.1.3. Perda por dessecação.....	25
4.1.4. Faixa de Fusão.....	25
4.1.5. Identificação.....	26
4.1.6. Espectroscopia na região do Infravermelho (IV)	26
4.1.7. Doseamento.....	26
4.2. Comprimidos de Maleato de Enalapril.....	26
4.2.1. Determinação de Peso.....	27
4.2.2. Doseamento.....	27
4.3. Água.....	27
4.3.1. Análise Físico-química.....	27
4.3.2. Análise Microbiológica.....	28
4.4. Preparações líquidas orais.....	29
4.4.1. Veículos.....	30
4.4.1.1. Água.....	30
4.4.1.2. Tampão de ácido cítrico pH= 5,0.....	30
4.4.1.3. Xarope	31
4.4.2. Preparação das Formulações Líquidas.....	31
4.5. Qualidade físico-química.....	31
4.5.1. Determinação de pH.....	31
4.5.2. Determinação da densidade.....	31
4.5.3. Formação de precipitado.....	32
4.6. Qualidade microbiológica.....	32
4.7. Doseamento.....	33
4.7.1. Espectrofotometria na região do UV/Vis.....	33
4.7.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	33
4.8. Estudo de determinação da estabilidade acelerada das preparações líquidas.....	33

4.8.1. Fotoestabilidade.....	33
4.8.2. Termoestabilidade.....	34
4.9. Estudo de casos clínicos após a administração das preparações líquidas orais.....	34
4.9.1. Pacientes.....	34
4.9.2. Tratamento.....	34
4.9.3. Coleta de material biológico.....	35
4.10. Parâmetros Clínicos.....	36
4.10.1. Parâmetros Físicos.....	36
4.10.2. Parâmetros Laboratoriais.....	36
V-RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	37
5.1. Substância Química de Referência (SQR).....	37
5.1.1. Características Organolépticas.....	37
5.1.2. Solubilidade.....	37
5.1.3. Perda por dessecação.....	37
5.1.4. Faixa de Fusão.....	38
5.1.5. Identificação.....	38
5.1.6. Identificação por espectroscopia na região do IV.....	38
5.1.7. Doseamento.....	40
5.2. Comprimidos de Maleato de Enalapril.....	40
5.2.1. Identificação.....	40
5.2.2. Determinação de Peso.....	40
5.2.3. Doseamento.....	41
5.3. Água.....	41
5.3.1. Análise Físico-química.....	41
5.3.2. Análise Microbiológica.....	43
5.4. Preparações líquidas orais.....	43
5.4.1. Veículos.....	43
5.4.2. Qualidade físico-química.....	44
5.4.2.1. Determinação de pH.....	44
5.4.2.2. Determinação da densidade.....	44

5.4.2.3. Formação de precipitado.....	45
5.4.3. Qualidade microbiológica.....	46
5.4.4. Doseamento.....	49
5.4.4.1. Espectrofotometria na região do UV.....	50
5.4.4.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	51
5.5. Estudo de determinação da estabilidade acelerada das preparações líquidas.....	56
5.5.1. Fotoestabilidade.....	56
5.5.2. Termoestabilidade.....	73
5.6. Estudo de casos clínicos após a administração das preparações líquidas orais.....	93
5.7. Parâmetros Clínicos.....	93
5.7.1. Parâmetros Físicos.....	94
5.7.2. Parâmetros Laboratoriais.....	95
VI-CONCLUSÃO.....	98
VII-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	99
VII- ANEXOS.....	105

RESUMO

Enalapril é um pró-fármaco pertencente à classe dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA), cuja forma ativa é o enalaprilato. É um fármaco que tem sido utilizado na pediatria, mesmo estando disponível no mercado somente em apresentações para adultos. A forma farmacêutica líquida é uma alternativa empregada em hospitais, pois facilita as adequações de dosagem aos pacientes infantis. O objetivo do trabalho foi avaliar preparações líquidas orais de maleato de enalapril, empregando água, tampão de ácido cítrico e xarope como veículos, manipuladas a partir de comprimidos e a sua utilização em ambiente hospitalar. Realizaram-se controles físico-químico e microbiológico, estando todos os parâmetros dentro das especificações farmacopéicas. Foi desenvolvido estudo de fotoestabilidade e termoestabilidade durante 90 dias com análises do teor de princípio ativo através de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). Diante dos resultados, elegeu-se o xarope de maleato de enalapril para a realização dos estudos de caso (n=3) no setor de cardiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG). Com o emprego da formulação e avaliando o desenvolvimento do quadro clínico dos pacientes, observou-se uma melhora nos parâmetros peso e frequência cardíaca, considerados fatores diagnósticos para a insuficiência cardíaca congestiva. Nos parâmetros laboratoriais, a concentração de sódio, que é influenciada pela retenção de água, foi reduzida pela utilização do xarope de enalapril. A função renal não foi alterada com a administração do fármaco. Concluiu-se que a modificação da forma farmacêutica sólida para a líquida favoreceu a utilização por parte dos pacientes pediátricos apontando para uma melhora dos parâmetros físicos e laboratoriais ao ser empregado o xarope de maleato de enalapril.

Palavras-chaves: preparações líquidas, enalapril, pediatria.

ABSTRACT

Enalapril is a pro-drug angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have had a considerable impact on the management of congestive heart failure since the recognition of the role of the renin-angiotensin-aldosterone system in the pathology. Enalaprilat is the active form. It is a drug that has been used in the pediatrics, in spite of available in the market only in presentations for adults. The liquid pharmaceutical form is an alternative used in hospitals, therefore it facilitates the adequacies of dosage to the children. The objective of the work was to evaluate oral liquid preparations of enalapril maleate in deionized water, citrate buffer and syrup from crushed tablets and its use in hospital. The quality control was physical-chemistry and microbiological and the parameters inside of the pharmacopeas specifications. It was developed study of fotoestability and termoestability during 90 days with analyses of the active principle through chromatography liquid of high efficiency (HPLC). Ahead of the results, the syrup of enalapril maleate has chosen for the accomplishment of the studies of case (n=3) in the Cardiology sector of the Hospital Children Joana de Gusmão (HIJG). With the job of the formularization and evaluating the development of the clinical picture of the patients one observed an improvement in the parameters weight and cardiac frequency. These are disgnostic factors for the congestive heart failure. In the laboratoriais parameters, the sodium concentration, that is influenced by the water retention, was reduced by the enalapril use. The renal function was not modified with the use of the drug. One concluded that the modification of the solid pharmaceutical form for the liquid favored the use on the part of the patients with respect to an improvement of the physical and laboratoriais parameters to the employed syrup of enalapril maleate.

Key-words: liquid preparations, enalapril, pediatrics.

LISTA DE TABELAS

TABELA 01- Classificação dos de ICC segundo as limitações físicas.....	09
TABELA 02- Parâmetros farmacocinéticos do enalapril e enalaprilato.....	14
TABELA 03- Ensaio físico-químico e microbiológico para o controle de qualidade de preparações líquidas orais.....	19
TABELA 04- Equações utilizadas para a determinação de $T_{90\%}$ a partir da ordem de reação.....	24
TABELA 05- Ensaio, reagentes e critérios de aceitação de análises físico-química da água.....	28
TABELA 06- Parâmetros da técnica de contagem de microrganismos viáveis totais.....	32
TABELA 07- Peso de comprimidos de Maleato de Enalapril 20 mg da linha genérica da EMS.....	40
TABELA 08- Resultados das análises físico-químicas da água destilada.....	42
TABELA 09- Determinação de pH dos veículos das preparações líquidas.....	43
TABELA 10- Determinação de pH das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	44
TABELA 11- Determinação da densidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	45
TABELA 12- Contagem de microrganismos viáveis totais das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	46

TABELA 13- Valores de absorbâncias obtidos para elaboração da curva de calibração do doseamento das preparações de maleato de enalapril por espectrofotometria na região do UV/Vis com $\lambda=202$ nm.....	50
TABELA 14- Área dos picos cromatográficos referentes à elaboração da curva de calibração do doseamento de preparações líquidas de maleato de enalapril por CLAE.....	51
TABELA 15- Teor de princípio ativo (%) das formulações líquidas de maleato de enalapril.....	56
TABELA 16- Teor de princípio ativo expresso em porcentagem (%) das análises de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	58
TABELA 17- Ordens de reação e constantes de degradação do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	62
TABELA 18- Determinação do $T_{90\%}$ a partir dos dados da fotoestabilidade.....	72
TABELA 19- Teor de princípio ativo expresso em porcentagem (%) das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	74
TABELA 20- Ordens de reação e constantes de degradação do estudo de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.....	77
TABELA 21- Valores utilizados para determinação do $T_{90\%}$ a partir dos dados de termoestabilidade.....	92
TABELA 22- Peso das crianças durante o tratamento com xarope de maleato de enalapril 1 mg/mL.	94

TABELA 23- Frequência cardíaca e respiratória dos pacientes avaliados.....	95
TABELA 24- Avaliação da função renal dos pacientes.....	96
TABELA 25- Avaliação da concentração de eletrólitos sanguíneos.....	96

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 01- Fluxograma de análise microbiológica de água.....	29
FIGURA 02- Comprimidos de maleato de Enalapril-EMS Linha Genérica.	30
FIGURA 03- Protocolo de tratamento dos pacientes internados no HIJG com preparação líquida de maleato de enalapril.....	35
FIGURA 04- Estrutura química do enalapril $C_{20}H_{28}N$	38
FIGURA 05- Espectro de IV da substância química maleato de enalapril (SQR).....	39
FIGURA 06-Gráfico de dispersão de peso de comprimidos da determinação de peso (Limites de $\pm 7,5\%$ - Farmacopéia Brasileira, 1988).....	41
FIGURA 07- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando água como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.....	47
FIGURA 08- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando tampão de ácido cítrico como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.....	48
FIGURA 09- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando xarope como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.....	49
FIGURA 10- Curva de calibração obtida por espectrofotometria na região do UV/Vis com $\lambda=202nm$	51

FIGURA 11- Curva de calibração obtida através de CLAE para quantificação de teor de princípio ativo de maleato de enalapril.....	52
FIGURA 12- Cromatograma da solução padrão de maleato de enalapril na concentração de 50 µg/mL. (SQR).....	53
FIGURA 13- Cromatograma da preparação líquida oral de maleato de enalapril com veículo água na concentração de 40 µg/mL.....	54
FIGURA 14- Cromatograma da preparação líquida de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico na concentração de 40 µg/mL.....	54
FIGURA 15- Cromatograma das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo de xarope com concentração de 40 µg/mL.....	55
FIGURA 16- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo água.....	60
FIGURA 17- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico.....	60
FIGURA 18- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo xarope.....	61
FIGURA 19- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....	63
FIGURA 20- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparente a partir dos estudos de fotoestabilidade.....	64

- FIGURA 21- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....64
- FIGURA 22- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....65
- FIGURA 23- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....65
- FIGURA 24- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....66
- FIGURA 25- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....66
- FIGURA 26- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....67
- FIGURA 27- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....67
- FIGURA 28- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....68
- FIGURA 29- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....68

- FIGURA 30- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....69
- FIGURA 31- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....69
- FIGURA 32- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....70
- FIGURA 33- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.....70
- FIGURA 34- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....71
- FIGURA 35- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....71
- FIGURA 36- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.....72
- FIGURA 37- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo água.....76
- FIGURA 38- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico.....76

FIGURA 39- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo xarope.....	77
FIGURA 40- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	78
FIGURA 41- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	79
FIGURA 42- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	79
FIGURA 43- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	80
FIGURA 44- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	80
FIGURA 45- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	81
FIGURA 46- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	81
FIGURA 47- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	82

FIGURA 48- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	82
FIGURA 49- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	83
FIGURA 50- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	83
FIGURA 51- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	84
FIGURA 52- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	84
FIGURA 53- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	85
FIGURA 54- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	85
FIGURA 55- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	86

FIGURA 56- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	86
FIGURA 57- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	87
FIGURA 58- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	87
FIGURA 59- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	88
FIGURA 60- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	88
FIGURA 61- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	89
FIGURA 62- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	89
FIGURA 63- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	90
FIGURA 64- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	90

FIGURA 65-Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	91
FIGURA 66- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.....	91

ABREVIATURAS

ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
ECA	Enzima conversora de angiotensina
HIJG	Hospital Infantil Joana de Gusmão
UV	Ultravioleta
Vis	Visível
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CV	Coeficiente de Variação
Co	Concentração inicial
IV	Infravermelho
SQR	Substância química de referência
DP	Desvio padrão

I-INTRODUÇÃO

As moléstias cardiovasculares ocupam o primeiro lugar como *causa mortis* dentre as doenças que acometem a população. Os distúrbios cardíacos estão divididos em dois grandes grupos, cardiopatias congênitas e adquiridos. O primeiro grupo inclui, principalmente, anormalidades anatômicas presentes ao nascimento que resultam em função alterada do coração. A Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) é uma das principais conseqüências, caracterizada por uma síndrome clínica na qual o coração mostra-se incapaz de manter a oferta sanguínea necessária às demandas metabólicas orgânicas basais e de crescimento. O segundo estão incluídos processos mórbidos que ocorrem nas primeiras semanas de vida, podendo ser diagnosticado no coração normal ou com defeitos cardíacos congênitos. Desconhece-se a origem da maioria destas enfermidades, embora certos casos possam estar relacionados às doenças maternas, defeitos genéticos ou causas externas (ABELLAN; GIMENEZ, 2000; WONG, 1999).

Uma das classes de medicamentos utilizados no tratamento da ICC pertence aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), que inibe a função normal do sistema renina–angiotensina, bloqueando a conversão da angiotensina I em angiotensina II, promovendo uma vasodilatação. Resulta numa redução da resistência vascular pulmonar e sistêmica, diminuição da pressão sanguínea e da pós-carga (HARDMAN, 2003).

O enalapril tem sido utilizado na pediatria e sua forma ativa, o enalaprilato, produz vigorosa e pronta atividade quando administrado na forma intravenosa. Sua utilização em crianças tem sido limitada e a posologia sugere ingestão duas vezes ao dia em doses reduzidas, facilitando a adesão por parte dos pacientes pediátricos. Este fármaco é considerado mais potente do que outros inibidores da ECA, além de apresentar reduzidos efeitos colaterais (TABACOVA; KIMMEL, 2001; GRENIER et al, 2000).

O comprometimento renal e o desempenho do paciente frente ao tratamento com medicamentos cardiovasculares podem ser detectados através de

avaliações bioquímicas. Os exames laboratoriais utilizados são urinálise, hemograma completo, eletrólitos sanguíneos (sódio e potássio), função renal (creatinina e uréia), além da análise de eletrocardiograma. A conduta terapêutica para pacientes com ICC apresenta algumas etapas, como a melhora na função do coração, associada à remoção de líquidos e sódio acumulados, diminuição das necessidades cardíacas, melhoria da oxigenação tecidual e redução do consumo de oxigênio (WONG, 1999; ERONEM, PESONEM, WALLGREN, 1991).

A carência, no mercado, de formas farmacêuticas cardiovasculares apropriadas para uso pediátrico faz com que alternativas sejam procuradas para atender a esta demanda em nível hospitalar. Uma formulação adequada seria aquela passível de ser facilmente preparada e administrada pela equipe responsável. Para esta população, tem-se dado preferência às formas farmacêuticas líquidas orais, com a justificativa de poderem ser dispensadas com uma precisão suficiente em volume e pela acessibilidade de administração aos indivíduos com dificuldades para ingerir sólidos, como os comprimidos (FONTAN et al, 2000; SOUZA, 2000; LACHMAN et al, 2001; AIACHE; AIACHE; RENOUX, 1995).

Os líquidos de administração oral são, normalmente, soluções e suspensões que contêm um ou mais fármacos em um veículo apropriado. As soluções aparentam-se límpidas e transparentes. Nas suspensões, as partículas dos fármacos são distribuídas de maneira uniforme em um veículo no qual o fármaco é insolúvel ou apresenta um grau mínimo de solubilidade. As suspensões orais permitem a administração de fármacos que são instáveis em solução ou pouco solúveis em água que não são passíveis de formulação nos solventes habituais (ANSEL et al, 1995; LE HIR, 1995).

As formas farmacêuticas líquidas orais mostram algumas vantagens, como aumento da biodisponibilidade quando comparadas aos sólidos, pois não apresentam problemas de desagregação ou dissolução, menor efeito irritante da mucosa gástrica e maior aceitabilidade por parte de pacientes pediátricos. Demonstram alguns inconvenientes, como o risco de contaminação, pois a água constitui um ótimo meio para desenvolvimento de microrganismos; possibilidade de alteração química,

uma vez que as reações, sobretudo as de natureza hidrolítica e oxidativa, processam-se mais facilmente em meio aquoso e o sabor dos fármacos torna-se mais pronunciado quando dissolvidos (VILA JATO, 1997; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996).

O Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), situado em Florianópolis, possui uma área de 22.000 m² dividido em unidades de internação, berçário, emergência interna, isolamento, oncologia, queimados, unidade de terapia intensiva geral e neonatal. As unidades são especializadas em cardiologia, cirurgias (pediátrica geral, plástica, oftalmológica, ortopédica, otorrinolaringológica, urológica), desnutrição, entre outros serviços. O HIJG atua como pólo de referência para as patologias de maior complexidade, sendo que 30,94% dos pacientes atendidos são de Florianópolis, 38,49% são oriundos da Grande Florianópolis e 30,57% de outros municípios de Santa Catarina ou outros estados. Atualmente, conta com 147 leitos ativos e cerca de 800 funcionários (SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE, 2004).

As preparações líquidas orais têm sido empregadas de uma forma empírica em ambientes hospitalares, devido às limitadas informações referentes à estabilidade de fármacos cardiovasculares nesta forma farmacêutica. A utilização de comprimidos como precursores de preparações líquidas orais e a avaliação da qualidade das mesmas foram realizadas com o intuito de auxiliar a farmacoterapia empregada a pacientes pediátricos com ICC atendidos pelo HIJG.

II-OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

O objetivo do trabalho foi a avaliação de preparações líquidas orais de maleato de enalapril obtidas a partir de comprimidos, utilizados no tratamento de pacientes pediátricos com ICC em ambiente hospitalar.

2.2. Objetivos específicos

- Realização do doseamento e da determinação do peso de comprimidos de maleato de enalapril para posterior emprego nas formulações líquidas.
- Obtenção das preparações líquidas orais de maleato de enalapril nos veículos água, tampão de ácido cítrico pH=5,0 e xarope.
- Avaliação da qualidade físico-química e microbiológica.
- Realização de estudos de estabilidade, na presença de luz e temperaturas controladas.
- Estudo de casos clínicos de pacientes internados no Serviço de Cardiologia do HIJG submetidos à terapia com maleato de enalapril.

III- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Doenças Cardiovasculares

A grande maioria das doenças cardíacas na infância ocorre devido à má formação congênita. Algumas são tão graves que tornam o feto inviável, sendo o principal motivo de morte no primeiro ano de vida, favorecendo a estatística de ser a primeira *causa mortis* em países civilizados. Desconhece-se a origem da maioria destas doenças, embora certos casos possam ser relacionados com doenças maternas (rubéola, alcoolismo), defeitos genéticos (Síndrome de Down) ou causas externas, devido a um desenvolvimento alterado do coração nas primeiras semanas de gravidez, pelo que sua gravidade pode variar muito de criança para criança (WONG, 1999; CHEN et al, 1990).

Pode-se dividir os distúrbios cardíacos em cardiopatias congênitas que incluem, principalmente, anormalidades anatômicas presentes ao nascimento, resultando em função anormal do coração e os adquiridos. Estes consistem de processos mórbidos ou anormalidades que ocorrem após o nascimento que podem ser diagnosticadas no coração normal ou com defeitos cardíacos congênitos. As principais consequências clínicas deste acometimento se enquadram em duas grandes categorias, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e hipoxemia (KOROLKOVAS, 2002; WONG, 1999).

3.1.1. Fisiologia pediátrica

A função cardíaca normal depende da estrutura do coração, contratilidade miocárdica e do ritmo. Por sua vez, a função circulatória ou cardiovascular resulta da integração entre as funções cardíacas e as vasculares. O débito cardíaco é um importante indicador integrado da função cardiovascular, podendo ser influenciado por fatores diretos e indiretos. Dentre os primeiros, enquadra-se a pré-carga, a pós-carga, a

contratilidade miocárdica, a função diastólica e o ritmo cardíaco. Nos fatores indiretos, pode-se citar a ansiedade, a dor, a temperatura, o nível de hemoglobina, as catecolaminas endógenas e exógenas, a composição bioquímica do sangue, todos alterando a relação oferta/consumo de oxigênio miocárdico (ABELLAN; GIMENEZ, 2000).

Os primeiros quatro fatores diretamente relacionados ao débito cardíaco determinam conjuntamente o volume de sangue ejetado durante a sístole, sendo que o débito cardíaco é o produto entre o volume sistólico e a frequência cardíaca. A inter-relação entre pré-carga, pós-carga e contratilidade pode ser avaliada por uma curva pressão-volume. O ventrículo, isovolumétrico, inicia a contração com determinado volume e pressão, representando a pré-carga. A ejeção é iniciada quando a força desenvolvida pelo ventrículo ultrapassa a pressão aórtica, considerado o ponto pós-carga, embora sofra redução durante a ejeção decorrente da diminuição do estresse da parede e do tamanho da câmara ventricular. Quando as miofibrilas atingem o máximo de estiramento a contração se completa. A ejeção interrompe-se e a valva aórtica se fecha. O relaxamento isovolumétrico ocorre com ampla queda da pressão ventricular. Quando esta se torna inferior a atrial esquerda, o sangue flui do átrio para o ventrículo (RANG; DALE; RITTER, 2000).

Com a taquicardia, a diástase desaparece e o enchimento rápido é reduzido, fazendo com que haja elevação do volume ejetado ao ventrículo durante a sístole atrial. Durante a fase de relaxamento rápido, o cálcio é removido do citoplasma para o retículo sarcoplasmático. A lentificação do relaxamento diminui a fase inicial de enchimento rápido, de tal forma que o enchimento diastólico posterior, torna-se mais importante, especialmente secundário ao impulso atrial. O relaxamento diminuído também reduz o fluxo coronariano, sendo que 70-80% desta perfusão ocorre durante a diástole (ABELLAN; GIMENEZ, 2000).

3.1.2. Fisiopatologia de cardiopatias congênitas

Os defeitos cardíacos congênitos podem ser divididos nas categorias de cianóticos e acianóticos. Na prática clínica, este sistema é problemático porque crianças com defeitos acianóticos podem desenvolver cianose. Com maior frequência, aquelas com defeitos cianóticos podem ser róseas e apresentar maior número de sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva. Outro sistema de classificação, com base em características hemodinâmicas, também utilizado, é listado a seguir (WONG, 1999).

1. Aumento ou redução do fluxo sanguíneo pulmonar;
2. Obstrução ao fluxo sanguíneo na saída do coração;
3. Fluxo sanguíneo misturado.

Nesse sistema de classificação, as manifestações clínicas de cada grupo são mais uniformes e previsíveis. Os defeitos que permitem que o sangue circule do lado esquerdo, de alta pressão, para o lado direito de baixa pressão, resultam em maior fluxo sanguíneo pulmonar e causam a ICC, assim como a obstrução no lado esquerdo (WONG, 1999).

Crianças com problemas cardíacos, geralmente, apresentam um crescimento mais lento, condição esta que fica muito evidente desde o nascimento. Por isso uma nutrição inadequada neste período de rápido desenvolvimento pode resultar em crianças com peso inferior ao normal, sugerindo cuidados especiais no momento da terapêutica (LEITCH, 2000).

3.2. Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC)

Denomina-se ICC a incapacidade de bombeamento do coração de uma quantidade adequada de sangue para a circulação sistêmica para preencher as necessidades metabólicas do corpo. Ocorre secundariamente às anormalidades estruturais, resultando em aumento do volume e pressão sanguínea. É um sintoma

causado por um defeito cardíaco básico, decorrente de uma sobrecarga excessiva de trabalho imposta a um miocárdio normal, considerada mais comum nos lactentes (HARDMAN, 2000; WONG, 1999).

Divide-se, freqüentemente, em duas classes, do lado direito e do esquerdo. Na primeira, o ventrículo não consegue bombear sangue de maneira eficaz para a artéria pulmonar, resultando num aumento da pressão do átrio direito e na circulação venosa sistêmica. A hipertensão venosa sistêmica causa hepatoesplenomegalia e, ocasionalmente, edema. A insuficiência do lado esquerdo não consegue bombear sangue para a circulação sistêmica, resultando em aumento da pressão no átrio esquerdo e nas veias pulmonares. Os pulmões tornam-se congestionados com sangue, causando elevação das pressões pulmonares e edema (ABELLAN; GIMENEZ, 2000).

Embora cada categoria de insuficiência evidencie sinais e sintomas diferentes, não é comum observar somente um tipo de insuficiência, uma vez que a alteração de um lado resulta em alterações na cavidade oposta. É importante ressaltar que se as anormalidades deflagradoras não forem corrigidas, o músculo cardíaco permanecerá lesado. Apesar de mecanismos compensatórios, o coração não consegue manter um débito cardíaco adequado. Os sinais e sintomas da ICC podem ser divididos em distúrbios da função miocárdica, congestão pulmonar e venosa sistêmica. Como essas alterações hemodinâmicas ocorrem por diferentes causas, os parâmetros clínicos podem variar entre os indivíduos (WONG, 1999; ABELLAN; GIMENEZ, 2000).

Os rins respondem à redução do débito cardíaco com elevação do volume intravascular através da retenção de água e sódio, com comportamento fisiologicamente semelhante àquele encontrado nas situações de hipovolemia. A liberação de renina pelas células justaglomerulares ao redor das arteríolas aferentes converte angiotensina I em angiotensina II, potente vasoconstritor servindo de estímulo para liberação de aldosterona. Estes três hormônios têm efeitos sistêmicos diversos que resultam em retenção de sódio e água pelos túbulos renais (ABELLAN; GIMENEZ, 2000; RANG; DALE; RITTER, 2000).

3.2.1. Quadro Clínico

A classificação de maneira uniforme dos graus de ICC é considerada uma tarefa complexa pelo setor de cardiologia, pois não existem padrões para serem comparados. Nos adultos existe uma aparente facilidade em reconhecer a etiologia da doença. No entanto, em crianças, esta classificação torna-se problemática, devido suas diferentes origens.

Quando se faz a classificação, alguns itens devem ser considerados, como as funções miocárdicas, originárias das disfunções das câmaras cardíacas; a capacidade do indivíduo desenvolver atividades físicas, mesmo com problemas cardíacos e a capacidade do organismo de adaptar-se às compensações metabólicas. A Tabela 01 descreve uma classificação originária da Associação do Coração de Nova Iorque, adaptada através das observações clínicas em crianças (ROSS, 2001).

TABELA 01- Classificação dos graus de ICC segundo as limitações físicas.

Classe	Características
I	Nenhuma limitação para as atividades;
II	Apresenta suave taquipnéia em crianças, dispnéia em crianças mais velhas, mas nenhum problema de crescimento;
III	Acentuada taquipnéia e problemas no crescimento;
IV	Possuem taquipnéia mesmo em repouso e acentuado problema de crescimento.

Fonte: Ross, 2001.

O diagnóstico é feito através de várias manifestações. Por meio de raios-X de tórax é detectada a cardiomegalia e o aumento das marcas vasculares pulmonares causadas pela elevação do fluxo sanguíneo pulmonar. A hipertrofia ventricular aparece no eletrocardiograma. A frequência cardíaca acima de 160 ou 200 batimentos por minuto é um importante achado físico para esta doença. A palpação de pulsos

periféricos e o controle de pressão arterial em membros superiores e inferiores fazem parte da avaliação normal (ABELLAN; GIMENEZ, 2000; WONG, 1999).

O pulmão tem importante participação no quadro clínico da ICC. Nas fases iniciais de transudação de líquidos para o meio extracelular, o edema intersticial pode se manifestar clinicamente como taquipnéia. Alterações eletrolíticas, em geral, são secundárias à retenção hídrica, acidose metabólica ou respiratória e emprego de diuréticos no controle da insuficiência cardíaca. As mais comuns são hiponatremia por retenção hídrica, hipercalemia e hipocalcemia secundárias a acidose; hipocloremia e elevação de bicarbonato sérico pela ação diurética (ABELLAN; GIMENEZ, 2000).

3.2.2. Tratamento

Quando se refere à terapêutica, metas são estabelecidas para melhora do quadro clínico do paciente, como aumentar a qualidade de vida, aliviando os sintomas e melhorando as funções em defasagem. Para isso, utilizam-se algumas classes de fármacos, como os diuréticos, os glicosídeos digitálicos e os inibidores da ECA (LEWIS, 1993).

As medidas terapêuticas na ICC incluem algumas etapas em que é possível destacar-se o diagnóstico etiológico ou da causa primária, melhora da função cardíaca, remoção de líquidos e sódio acumulados, redução da demanda metabólica, adequação da perfusão tecidual e transporte de oxigênio aos tecidos. A redução da demanda metabólica pode ser conseguida através de medidas que favoreçam a adequação de temperatura e redução do trabalho respiratório. Os balanços hídricos e calóricos são de importância fundamental frente à necessidade de restrição hídrica em confronto com o metabolismo basal aumentado. A perfusão tecidual e o transporte de oxigênio aos tecidos dependem, fundamentalmente, de medidas terapêuticas que beneficiem a contratilidade e reduzam a pós-carga (ABELLAN; GIMENEZ, 2000; WONG, 1999).

A terapia farmacológica para esta doença, associa o uso de digoxina e diuréticos para melhorar as condições do paciente. Quando este tratamento não é adequado, utilizam-se recursos como vasodilatadores e inibidores da ECA como sugestão de adequação de terapêutica. A principal dificuldade para estabelecer uma farmacoterapia para os lactentes é a ausência de uma forma farmacêutica adequada com dosagens apropriadas para esta faixa etária que seja eficaz e segura (WELLS et al, 2001; DUTERTRE et al, 1993).

3.3. Maleato de Enalapril

Denominado quimicamente como L-prolina, (1-[N-(etoxicarboxil)3-fenilpropil]-L-alanil-(S), apresenta-se como um pó cristalino ligeiramente branco, facilmente solúvel em água, além de soluções alcalinas e pouco solúvel em metanol. A faixa de fusão encontra-se entre 143 -145° C. É um pró-fármaco com pequena atividade farmacológica até ser hidrolisado no fígado a enalaprilato. O doseamento para matéria-prima preconiza teor na faixa de 98,0 a 102,0% e para comprimidos está estabelecido na ordem de 90,0% a 110,0%. Não foram encontradas informações nos compêndios farmacêuticos oficiais sobre a quantificação do maleato de enalapril para forma farmacêutica líquida (USP 26, 2003; BRITISH PHARMACOPEA, 2000).

3.3.1. Metodologias de análise

As Farmacopéias Britânica, 2000 e Européia, 2001 apresentam como método de análise para o enalapril a titulação potenciométrica em meio aquoso, utilizando hidróxido de sódio como titulante.

A espectrofotometria na região do ultravioleta (UV) poderia ser uma alternativa; porém, não foi encontrado método farmacopéico. A quantificação por este método pode ocorrer de duas maneiras, com a formação de compostos cromóforos ou a quantificação por espectrofotometria derivada, em que ocorre a detecção de menores traços do espectro de absorção comparado ao UV convencional. El Walily e cols, em

1995 propuseram a utilização de duas diferentes ordenadas derivativas, devido à reduzida absorção de maleato de enalapril na região do UV. As comparações estatísticas dos resultados obtidos com espectrofotometria de absorção no UV derivada e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) mostraram que não há diferenças significativas entre os dois métodos.

A CLAE é um método capaz de detectar e separar os interferentes da formulação. A otimização da separação de substâncias em termos de composição de fase móvel é um recurso importante para o desenvolvimento dos métodos analíticos (EL WALILY et al, 1995; QIN; DE MARCO; IP, 1995).

O método de análise por CLAE para o fármaco e comprimidos descrito na USP 26 preconiza a utilização de coluna de tipo C8 (classificação - L7) de 250 mm de comprimento e 4,6 mm de diâmetro interno, com temperatura controlada de 50°C e fluxo de 2 mL/minuto. A fase móvel deve ser constituída de tampão fosfato e acetonitrila na proporção de 75:25 (v/v) (USP 26, 2003).

Bonazzi e cols, em 1997, propuseram a utilização de CLAE com condições cromatográficas alteradas e fase móvel constituída de tampão e metanol, para que as modificações *cis-trans* da molécula de enalapril não resultassem em picos cromatográficos com fendas ou base muito alargada. O autor utilizou o método espectrofotométrico de derivada primeira para aumentar a detecção do fármaco, convergente ao trabalhado por El Walily e cols em 1995.

No trabalho de Trabelsi e cols, em 2000, a proposta foi avaliar como o pH, a fase móvel, o fluxo de separação e a temperatura de coluna poderiam influenciar na separação do maleato de enalapril. Os resultados indicaram que o pH influenciou de forma determinante os métodos analisados, mostrando que a fase móvel ácida (pH=2,0) foi a mais adequada.

Uma metodologia proposta para a avaliação de comprimidos de maleato de enalapril foi a utilização de coluna C18 de 250x4,6 mm, com fase móvel constituída de metanol e água (5:95 v/v), acidificada com ácido ortofosfórico na ordem de pH=2,5.

Os cromatogramas apresentaram separação do fármaco e excipientes existentes na formulação (RAU; UDUPA; AROOR, 1991).

3.3.2. Farmacodinâmica e Farmacocinética

O enalapril é um fármaco da classe dos inibidores da ECA para o tratamento de acometimentos cardíacos. Esta é uma classe de medicamentos que atua na enzima que transforma a angiotensina I em angiotensina II, inibindo desta forma a produção de aldosterona. A forma ativa do enalapril (enalaprilato) tem potente e pronta atividade quando administrada na forma intravenosa, mas é pouco absorvida no trato gastrointestinal. Por isso a modificação para enalapril, que é rapidamente absorvido quando administrado por via oral e bioativado pela hidrólise do éster etílico para o enalaprilato (STANISZ, 2003; TABACOVA; KIMMEL, 2001).

Estudos populacionais relatam que a sua utilização tem reduzido a taxa de mortalidade dos pacientes. Tem-se preferido a utilização do enalapril aos demais inibidores da ECA, pois apresenta menores efeitos colaterais e interferências em exames laboratoriais. A exemplo, a alteração de paladar e a proteinúria são menos comumente relatadas com pessoas que o utilizam, pois por apresentar grupamento carboxílico, reduzem estes efeitos. Por ser um pró-fármaco tem efeito prolongado, permitindo reduções nas quantidades administradas (MARZO et al, 2002; LLOYD et al, 1989; TODD; HEEL, 1986).

Os efeitos adversos mais freqüentes durante a terapia com este fármaco ocorrem em menos de 10% dos pacientes, os quais são, geralmente, moderados, transitórios e não limitam a terapia, como dor de cabeça, fraqueza, sonolência, dor abdominal e palpitações. É provável que muitos destes eventos não estejam relacionados ao tratamento, mas propriamente à moléstia envolvida (TODD; GOA, 1989).

A Tabela 02 demonstra a relação entre os principais parâmetros farmacocinéticos do enalapril e a sua forma ativa.

TABELA 02- Parâmetros farmacocinéticos do enalapril e enalaprilato.

Parâmetro farmacocinético	Enalapril	Enalaprilato
Absorção gastrointestinal	60-70%	~10%
T _{max} (Tempo de concentração máxima no plasma)	1 h	2 a 8 h.
C _{max} (Concentração máxima no plasma)	40-50 µg/L	30-40 µg/L
Tempo de meia-vida	11 horas	11 horas
Excreção renal	Rápida	Lenta

Fonte: TABACOVA; KIMMEL, 2001; TODD; GOA, 1989.

3.3.3. Uso pediátrico

O enalapril é indicado para o tratamento em adultos com ICC. É freqüentemente utilizado em recém-nascidos e crianças para o tratamento de hipertensão e ICC, mesmo havendo limitada base científica disponível. Os relatos existentes envolvem um pequeno número de pacientes, que sugerem melhora clínica a partir de sua utilização (RIPPLEY et al, 2000; LEVERSHA et al, 1994; GARSON, 1986).

A dosagem inicial é, geralmente, 0,1 mg/kg/dia para recém-natos e crianças, aumentando-se até a dose máxima de 0,5 mg/kg/dia, com uma ingestão ao dia. A padronização da dose é crítica, uma vez que as medidas das crianças, peso e altura, alteram-se constantemente, além das variações entre a mesma idade. Este fármaco não produz taquifilaxia ou retenção de fluido, além de ser um fraco diurético com efeito de poupador de potássio (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; LLOYD et al, 1989; MAXWELL, 1989).

A farmacocinética em pacientes pediátricos não tem sido avaliada com freqüência para que uma terapêutica favorável pudesse ser sugerida, provavelmente, devido à ausência de métodos analíticos adequados para a quantificação do fármaco em plasma de crianças. Por esta razão, a dose do medicamento tem sido baseada na

adaptação da proposta para adultos, com alerta ao peso e à superfície corpórea das crianças (RIPPLEY et al, 2000; NAKAMURA et al, 1994; MAXWELL, 1989).

3.3.4. Estabilidade das preparações líquidas orais

A literatura disponibiliza um número reduzido de dados cinéticos referentes à estabilidade do maleato de enalapril. As informações existentes estão relacionadas a comprimidos e pós para suspensões, sendo que os dados são derivados de estudos acelerados de estabilidade. Foi observada grande influência da temperatura ambiente e da umidade na estabilidade deste composto quando no estado sólido (STANISZ, 2003; NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998).

A utilização clínica de maleato de enalapril na forma líquida aponta para alguns cuidados na preparação para que o tratamento seja eficaz. A degradação é pH dependente, sendo que pode ser estável em condições de pH ácido, em torno de 3. Quando em valores diferentes destes, produtos de degradação são previstos. Por essa razão, a utilização das preparações torna-se limitada (BOULTON et al, 1994).

A rota de degradação do enalapril não está claramente definida, porém fatores como temperatura, presença de luz, umidade e pH podem promover a instabilidade do fármaco. As principais substâncias encontradas são o enalaprilato e a dicetopiperazina, sendo esta última isenta de ação farmacológica (LIN et al, 2002; AL-OMARI et al, 2001; PILATTI et al, 1999).

Nahata, Morosco e Hipple, em 1998, trabalharam com três veículos diferentes, a saber, água, tampão de ácido cítrico e xarope. A formulação xaroposa mostrou que enalapril com 0,1 mg/mL e 1 mg/mL (na forma de maleato) manteve-se estável por no mínimo 30 dias a 5°C. A aparência física dos líquidos ficou inalterada e o pH não foi modificado.

A estabilidade de maleato de enalapril, matéria-prima e em diferentes matrizes, foi comparada por Al-Omari e cols em 2001, sendo que a fotodegradação foi

maior quando o fármaco estava no estado original. Pilatti e cols, 1999, propuseram um trabalho com formas farmacêuticas sólidas, em que se manteve a estabilidade utilizando temperatura controlada e frascos âmbar. Não foi relatada a ocorrência de produtos de degradação por cromatografia líquida.

3.4. Forma Farmacêutica Líquida

Em 1999, Nahata avaliou os medicamentos utilizados nos Estados Unidos, concluindo que aproximadamente 80% dos fármacos comercializados não estavam classificados para uso em pediatria. Daqueles qualificados para o uso, somente cinco eram aprovados pelo FDA, sendo que algumas apresentações não eram adequadas para ingestão pelas crianças. Esta dificuldade sugere a utilização de medicamentos prescritos, originalmente, para uso de adultos, com algumas alterações, seja esta de dose, via de administração e/ou forma farmacêutica. Nestes casos, a intervenção do farmacêutico faz-se necessária. No Brasil, não foi relatado em literatura estudo semelhante avaliando a disponibilidade de apresentações para uso infantil (FONTAN et al, 2000).

A forma farmacêutica líquida mostra-se adequada para o uso em crianças, comparada às formas farmacêuticas sólidas e injetáveis. Esta última apresenta riscos quanto à adequação de pH, presença de excipientes incompatíveis e biodisponibilidade quando da sua utilização por via oral. A necessidade de procedimentos padronizados e de preparações líquidas para uso infantil é evidente. Deve-se considerar o controle de qualidade, admitindo-se que as informações sobre a estabilidade do princípio ativo em solução, a natureza e a concentração dos excipientes são fundamentais (FONTAN et al, 2000; NAHATA, 1999).

3.4.1. Aspectos Gerais

As preparações líquidas orais mais comumente utilizadas são soluções e suspensões, que contêm um ou mais fármacos em um veículo apropriado. Originam-se

a partir de soluções concentradas, necessitando de diluição para serem ingeridos, pós ou granulados. As suspensões apresentam partículas finas dos fármacos distribuídas uniformemente em um veículo no qual o fármaco é insolúvel ou com grau mínimo de solubilidade, recurso utilizado para administração de fármacos que são instáveis em solução, ou fármacos pouco solúveis em água que não são passíveis de serem formulados nos solventes habituais. As soluções, normalmente, apresentam-se límpidas e transparentes (ANSEL et al, 1995; LE HIR, 1995).

Estas formulações podem conter várias outras substâncias além do princípio ativo, como os conservantes antimicrobianos apropriados, antioxidantes, dispersantes, agentes de suspensão, espessantes, emulsionantes, tampões, solubilizantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes. São acondicionados em recipientes multi-doses ou de doses unitárias e administrados em grandes ou pequenos volumes (mililitros e gotas, respectivamente), através de dispositivos que permitem medir a quantidade exata prescrita, podendo ser copos graduados, seringas, entre outros (LE HIR, 1995).

Dentre as preparações líquidas orais, existem os xaropes que possuem consistência viscosa por constituírem de uma solução aquosa saturada de açúcar superior a 45%. Geralmente, os xaropes mais utilizados são preparados com uma concentração de 85% (p/v). Este recurso proporciona uma proteção microbiana adequada. Além disso, tem-se proposto a substituição da glicose por outros açúcares, como frutose e açúcar invertido para pessoas com diabetes. Podem ser preparados com edulcorantes e, quando necessário, adicionam-se espessantes para obtenção de viscosidade semelhante ao xarope normal (AIACHE; AIACHE; RENOUX, 1995).

As formas farmacêuticas líquidas orais apresentam vantagens quando comparadas aos sólidos, como uma melhor biodisponibilidade e um menor efeito irritante da mucosa gástrica, favorecendo uma fácil aceitação por pacientes com problemas de deglutição. Porém, são encontrados alguns inconvenientes, como a contaminação, uma vez que a água favorece o desenvolvimento de microrganismos, as reações químicas, sobretudo as de natureza hidrolítica e oxidativa, que se processam mais facilmente em meio aquoso e o sabor dos fármacos torna-se mais pronunciado. As

alterações em xaropes ocorrem, principalmente, devido a um excesso ou falta de açúcar, resultando em cristalização (quando em grande quantidade) ou propiciando o crescimento microbiano (quando diluído). As preparações xaroposas têm ampla utilização em crianças devido ao sabor adocicado que favorece a adesão ao tratamento (VILA JATO, 1997; LE HIR, 1995; PRISTA; ALVES; MORGADO, 1996).

Para o desenvolvimento da forma farmacêutica líquida, são fundamentais as informações sobre a estabilidade, a farmacocinética, a eficácia e a segurança, de forma a assegurar uma dispensação adequada a pacientes pediátricos (NAHATA, 1999; LE HIR, 1995).

3.4.2. Controle de Qualidade

Compreende as técnicas e as atividades operacionais usadas para satisfazer as necessidades da qualidade em todos os setores farmacêuticos. Qualquer falha no processo produtivo poderá traduzir-se em risco para o paciente, evoluindo da ineficácia à toxicidade ou, eventualmente, à morte. O produto deve apresentar estabilidade definida mediante estudos com metodologias adequadas (EV, 2000).

Alguns compêndios farmacêuticos, como USP 26 (2003); ICH (1996); FARMACOPÉIA BRASILEIRA (1988) preconizam ensaios que são classificados em físico-químicos e microbiológicos, descritos na Tabela 03.

TABELA 03- Ensaio físico-químicos e microbiológico para o controle de qualidade de preparações líquidas orais.

Ensaio	Fundamentação Teórica	Referência
<i>Determinação de Volume em formas farmacêuticas</i>	Avaliação do volume pelo peso do conteúdo.	FARMACOPÉIA BRASILEIRA (1988).
<i>Determinação de pH</i>	Quantidade de íons hidrogênio em solução, através do método potenciométrico.	FARMACOPÉIA BRASILEIRA (1988).
<i>Determinação de densidade relativa</i>	Razão da massa da amostra pela massa de água a mesma temperatura.	FARMACOPÉIA BRASILEIRA (1988).
<i>Formação de precipitado</i>	Verificação da limpidez da solução e ausência de partículas.	ICH (1995).
<i>Contagem de microrganismos viáveis em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade</i>	Determinação do número total de bactérias e fungos presentes em produtos e matérias-primas não-estéreis.	USP 26 (2003).
<i>Doseamento</i>	Avaliação do teor de substâncias ativas dentro dos limites estabelecidos de variação em relação ao valor rotulado	USP 26 (2003).

3.4.3. Validação de metodologias analíticas

Os métodos analíticos utilizados nas determinações quantitativas e qualitativas, desde a matéria-prima até as especialidades farmacêuticas, incluindo todas

as fases de desenvolvimento do fármaco, da pesquisa ao controle de qualidade, devem ser devidamente validados (USP 26, 2003; ICH, 1995).

A validação deve garantir, por meio de estudos experimentais, que o método atenda às exigências das aplicações analíticas, assegurando a confiabilidade dos resultados. Na Resolução RE nº 899 de 29 de maio de 2003, refere-se que um método está validado quando apresenta as seguintes características (BRASIL, 2003):

- a) *Exatidão*: Representa a concordância entre os valores obtidos e o verdadeiro para uma análise, utilizando-se um método específico. A exatidão é expressa, geralmente, em termos de porcentagem de recuperação, realizada pela adição de quantidades conhecidas do material referencial na amostra analisada.
- b) *Especificidade*: É a capacidade que o método possui de medir exatamente um composto em presença de outros componentes, como por exemplo, impurezas, produtos de degradação e excipientes. As amostras utilizadas no desenvolvimento e validação do método são obtidas através de condições de estresse do fármaco.
- c) *Linearidade*: Corresponde à capacidade do método de fornecer resultados diretamente proporcionais à concentração da substância ativa na amostra, dentro de determinada variação. A partir da curva de calibração obtida, determina-se a equação da reta, os coeficientes de correlação e de variação percentual.
- d) *Precisão*: É representada pela medida da concordância entre os resultados dos testes individuais quando o procedimento é aplicado repetidamente a múltiplas alíquotas de uma mesma amostra homogênea. É expressa pelo desvio padrão

relativo e/ou coeficiente de variação (CV%). A precisão pode ser avaliada em três níveis, sendo elas de repetibilidade, precisão intermediária e reprodutibilidade. A repetibilidade expressa a precisão através de várias reproduções de um método, nas mesmas condições operacionais, em curto intervalo de tempo (precisão intra-ensaio). A precisão intermediária expressa o efeito das variações dentro do laboratório em diferentes dias, com diferentes analistas e em diferentes equipamentos. A reprodutibilidade expressa os efeitos das variações entre laboratórios em diferentes dias, analistas e equipamentos.

- e) *Robustez*: Corresponde à capacidade de um método de não ser afetado por uma pequena e deliberada modificação em seus parâmetros, tais como, composição orgânica da fase móvel, pH, força iônica e temperatura.

3.5. Estudo de Estabilidade

A preocupação com a estabilidade de produtos farmacêuticos não é recente, consta desde a década de 50, quando se estudava e aplicava a cinética química na previsão do prazo de validade de fármacos e medicamentos. Entretanto, apenas na década de 70 foram elaboradas padronizações acessíveis para a adequada avaliação da estabilidade destes produtos (MORETTO, 1999).

Este conceito tem por definição o tempo no qual a preparação mantém dentro dos limites especificados, durante o período de armazenamento e uso, as mesmas propriedades e características que possuía no momento da sua manipulação. Não envolve somente as características químicas, mas uma avaliação da resistência perante alguns fatores físicos e microbiológicos, pois pode alterar as propriedades originais durante o transporte, estocagem e uso. O prazo de validade é o tempo em que o produto se apresenta íntegro, mantendo inalterada pureza, inocuidade, potência e efetividade. Considera-se que uma forma farmacêutica é estável quando ao final do

estudo a concentração não se apresenta inferior a 10% do teor inicial (USP 26, 2003; CARSTENSEN; RHODES, 2000).

A simulação de condições ambientais deve ser considerada na determinação da estabilidade de um produto, destacando-se características como o frasco de armazenagem, a temperatura e o tempo de estocagem. Os estudos devem ser documentados e o método analítico eleito deve mostrar-se preciso, sensível, específico e exato (NAHATA, 1999).

Nos ensaios, são necessárias condições de estresse que alterem as propriedades do fármaco, envolvendo desta forma as várias fases de desenvolvimento de uma apresentação farmacêutica. Estas condições são escolhidas de acordo com as características físico-químicas do produto, sendo que as mais utilizadas são variações de temperatura, luminosidade, umidade e pressão (CHAN, 2001; CARSTENSEN; RHODES, 2000)

É importante poder assegurar que uma formulação particular, quando embalada em frasco específico, mantenha suas especificações físicas, químicas, microbiológicas e terapêuticas sob condições de estocagem por um período estimado de teste, podendo ser curto ou longo. Os estudos de estabilidade podem ser classificados como teste acelerado e longo prazo. O estudo em condição de estresse acelerado determina a estabilidade intrínseca do fármaco, estabelecendo possíveis rotas de degradação que podem seguir vários processos químicos, dos quais os mais freqüentes são hidrólise, óxido-redução, fotólise e racemização. Este tipo de estudo destina-se a aumentar a velocidade de degradação química e modificação física do produto farmacêutico, usando condições forçadas de armazenamento com o propósito de monitorar as reações de degradação e prever o prazo de validade nas condições normais de armazenamento. Dentre os fatores que influenciam, a temperatura é um dos mais importantes, pois não pode ser controlada somente pela escolha da embalagem (FLORENCE; ATTWOOD, 2003; LUND, 1994).

Nos estudos em longo prazo, o estresse ao qual o fármaco será submetido é semelhante a aquele que será encontrado no seu transporte e

armazenamento. É realizado com a formulação final do processo, na sua embalagem original, durante um período de dois anos. Na ausência de informações sobre a estabilidade, deve-se usar o prazo de validade máximo para as preparações líquidas de uso oral, quando acondicionadas em frascos e temperatura adequados. Para veículos não aquosos, o prazo máximo não deverá ser maior que 25% da data de vencimento da especialidade farmacêutica utilizada para a manipulação ou seis meses. Utiliza-se aquele que vencer primeiro. Recomenda-se que os veículos aquosos que não apresentam conservantes tenham um prazo de validade de 14 dias ou menos, desde que armazenados a 4°C (CHAN, 2001; LUND, 1994).

Os processos de degradação são reações químicas que consomem energia e que podem acelerar por aumento de temperatura. Pela equação de Arrhenius é possível calcular o tempo de vida útil do fármaco a temperatura de 25°C. A luz constitui parte essencial do estudo de estabilidade, pois através dela podem ocorrer algumas reações, como isomerizações, racemizações, ruptura de ligações, entre outras. A principal condição para a realização do estudo é que os fármacos utilizados apresentem um máximo de absorção no comprimento de onda que será irradiado sob o medicamento (CARSTENSEN; RHODES, 2000).

3.5.1. Cinética química

A cinética está relacionada com o mecanismo de reação do processo de degradação do medicamento em condições de estresse. É indispensável para o estudo de estabilidade das preparações farmacêuticas, pois através dos dados obtidos é possível propor um mecanismo de reação e estabelecer condições para acelerar ou diminuir a velocidade de reação de acordo com as variáveis avaliadas. Com estas informações, há possibilidade de estabelecer um prazo de vida útil para os medicamentos. Alguns elementos importantes para este estudo são velocidade e ordem de reação. A velocidade relaciona em quanto tempo ocorre a mudança da substância

inicial para o produto. A ordem de reação indica a forma como a concentração de um ou de vários reagentes influencia na constante de degradação de uma reação química, sendo classificada de zero, primeira e segunda ordem.

Com os valores da concentração inicial (C_0) e da constante de degradação (k), é possível calcular-se $T_{90\%}$, que consiste em dizer em quanto tempo o fármaco perde 10% da sua concentração inicial. A Tabela 04 relaciona ordens de reações e as equações para a determinação de $T_{90\%}$ (CARSTENSEN; RHODES, 2000).

TABELA 04- Equações utilizadas para determinação de $T_{90\%}$ a partir da ordem de reação.

Ordem de Reação	Equação utilizada
Ordem zero	$T_{90\%} = 1 C_0 / k$
Primeira ordem	$T_{90\%} = 0,106 / k$
Segunda ordem	$T_{90\%} = 1 / 9 k C_0$

Fonte: CARSTENSEN; RHODES, 2000.

IV- METODOLOGIA

4.1. Substância Química de Referência (SQR)

A substância química de maleato de enalapril, adquirida da empresa Galena® e utilizada como SQR, foi caracterizada de acordo com os seguintes ensaios.

4.1.1. Características Organolépticas

Observou-se a coloração, o odor e a aparência da substância (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

4.1.2. Solubilidade

Utilizou-se água, metanol e solução de hidróxido de sódio 1N conforme preconizado na Farmacopéia Britânica, 2000.

4.1.3. Perda por dessecação

A amostra foi exposta a temperatura controlada de 105° C durante 3 horas. O peso inicial foi comparado ao final, sendo que o limite aceitável de perda deverá ser inferior a 1,0 % nestas condições (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

4.1.4. Faixa de Fusão

Foi determinada pelo método do bloco metálico aquecido em aparelho MICROQUÍMICA IND. Modelo MQAPF-301 (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

4.1.5. Identificação

Realizou-se a reação com água de bromo e resorcinol que, após aquecimento, caracteriza a presença do maleato de enalapril com o surgimento da coloração vermelha (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

4.1.6. Espectroscopia na região do Infravermelho (IV)

As pastilhas foram preparadas com brometo de potássio (KBr), submetendo-se a espectroscopia na região do IV no equipamento BOMEN HARTAMANN; BRAUN modelo MB-100 (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

4.1.7. Doseamento

Considerou-se a metodologia de titulação potenciométrica em meio aquoso (EUROPEAN PHARMACOPEAN, 2001; BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

4.2. Comprimidos de Maleato de Enalapril

Os compêndios oficiais farmacêuticos preconizam testes, como determinação de peso, friabilidade, dureza, desintegração, dissolução, identificação e doseamento. Para este estudo, foram considerados a determinação de peso e o doseamento, uma vez que os comprimidos serão posteriormente triturados (USP 26, 2003; ICH, 1995).

4.2.1. Determinação de Peso

Cumpriu-se o procedimento descrito na Farmacopéia Brasileira (1988), utilizando-se balança Marte-Ohaus Analytical Standard.

4.2.2. Doseamento

Foi realizado o doseamento por CLAE, com coluna C18 ODS de 250 x 4,6mm, com fase móvel composta por metanol:água (5:95) com pH=2,5 ajustado com ácido ortofosfórico. O sistema utilizado consta de equipamento SHIMADZU constituído de bomba LC-10AD, detector UV/VIS SPD-10AV, gerenciado por controlador SCL-10AVP, acoplado a computador Mega Corp e operado pelo programa Class-VP 5.0 (LUNN, 1997; RAU; UDUPA; AROOR, 1991).

4.3. Água

Utilizou-se água destilada através do aparelho S.O.C. Fabbe Ltda. A literatura relata análises físico-químicas e microbiológicas (USP 26, 2003; LE HIR, 1995; FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

4.3.1. Análise Físico-química

Na Tabela 05 estão descritos os ensaios para as análises físico-químicas.

TABELA 05- Ensaio, reagentes e critérios de aceitação de análises físico-química da água.

Ensaio	Reagentes	Coloração
Acidez	Solução azul de bromotimol	Ausência de coloração azul.
Alcalinidade	Solução de vermelho de metila	Ausência de coloração vermelha.
Cálcio e Magnésio	Solução tampão de cloreto de amônio pH= 10,0 Mordant black 11 triturado Solução de EDTA 0,01 M.	Coloração azul.
Cloretos	Ácido nítrico diluído Solução de nitrato de prata	Nenhuma alteração.
Metais pesados	Tampão acetato pH=3,5 Reagente de Tioacetoamida	Ausência de coloração marrom.
Sulfatos	Ácido clorídrico diluído Solução de cloreto de bário	Nenhuma alteração.

Fonte: BRITISH PHARMACOPEIA, 2000.

4.3.2. Análise Microbiológica

O ensaio foi dividido em duas etapas, sendo a primeira o teste presuntivo que emprega caldo lactose lauril sulfato de sódio, em tubos de ensaio contendo tubos

de Durhan invertidos, que permitem observar a formação de gás. A segunda refere-se ao teste confirmatório em meio seletivo, o caldo bile-verde brilhante. A Figura 01 resume o protocolo completo para verificação da qualidade microbiológica da água (PINTO; KANEKO; OHARA, 2000).

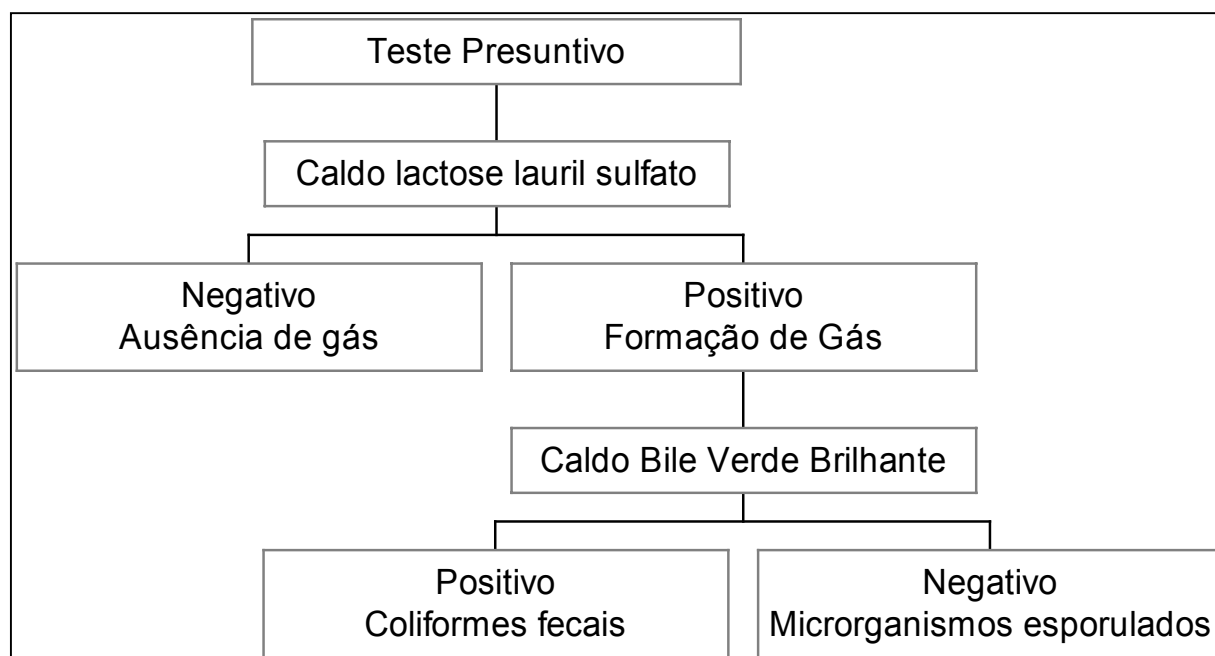


FIGURA 01- Fluxograma de análise microbiológica de água.

4.4. Preparações líquidas orais

Foram preparadas a partir de comprimidos da Indústria Farmacêutica EMS linha Genérica de concentração 20 mg, pertencente ao lote 02/3709 com vencimento em 07/04 (Figura 02).



FIGURA 02- Comprimidos de maleato de Enalapril-EMS Linha Genérica.

4.4.1. Veículos

De acordo com a literatura, elegeram-se os veículos adequados para a solubilização do fármaco e sugeridos para ingestão com ausência de toxicidade (USP 26, 2003; NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; EUROPEAN PHARMACOPAEA, 2001; BRITISH PHARMACOPeia, 2000).

4.4.1.1. Água

Na preparação da solução aquosa de maleato de enalapril utilizou-se água destilada sendo a mesma submetida aos ensaios dos itens 4.3.1 e 4.3.2.

4.4.1.2. Tampão de ácido cítrico pH= 5,0

Prepararam-se soluções de ácido cítrico 0,1 M e fosfato de sódio monohidratado 0,2 M. As mesmas foram incorporadas na proporção de 43,2: 56,8 (v/v), com posterior verificação do pH, ajustando com as próprias soluções.

4.4.1.3. Xarope

A técnica de preparo de xarope com aquecimento consiste em pesar 85g de sacarose para 100g de água. A solução foi aquecida até aparecimento de fervura. Filtrou-se em gaze estéril. Após a preparação, foi verificado o pH (VILA JATO, 1997).

4.4.2. Preparação das Formulações Líquidas

Com auxílio de um gral e pistilo, foram triturados os comprimidos de maleato de enalapril 20 mg. Retirou-se uma amostra suficiente para preparar soluções com concentração de 1 mg/mL, para posterior incorporação aos veículos descritos no item 4.4.1.1 a 4.4.1.3. Os excipientes insolúveis foram removidos através de filtração (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998).

4.5. Qualidade físico-química

4.5.1. Determinação de pH

Empregou-se a metodologia preconizada na Farmacopéia Brasileira, 1988, com eletrodo de vidro em medidor de pH/mV marca WTW pH 330i.

4.5.2. Determinação da densidade

A metodologia descrita na Farmacopéia Brasileira 4^a edição, 1988 preconiza utilização de picnômetro de vidro.

4.5.3. Formação de precipitado

O teste consiste na inspeção visual das preparações líquidas, com objetivo de observar formação de precipitado ou a presença de partículas na solução (ICH, 1995; GARNER; WIEST; REYNOLDS Jr, 1994).

4.6. Qualidade microbiológica

A avaliação microbiológica considerou a contagem de microrganismos viáveis totais em produtos que não necessitam cumprir com o teste de esterilidade, metodologia de contagem em placa, procedimento descrito na Farmacopéia Brasileira, 1988. A Tabela 06 relaciona os meios de cultura, temperaturas e os tempos de incubação para os microrganismos pesquisados.

TABELA 06- Parâmetros da técnica de contagem de microrganismos viáveis totais.

Microrganismos	Meio de Cultura	Incubação	
		Temperatura	Tempo
Bactérias	Agar Soja Caseína	37° C	4 dias
Fungos	Agar Sabouraud Dextrose	20° C	7 dias

Fonte: Farmacopéia Brasileira, 1988.

4.7. Doseamento

4.7.1. Espectrofotometria na região do UV/Vis

O doseamento do fármaco nas preparações foi realizado no comprimento de onda de 202 nm, com ácido clorídrico 0,1 N com grau de pureza analítico. Utilizou-se equipamento da Perkin Elmer UV/Vis Lambda 10 e cubetas de quartzo de 1 cm³ (KULKAMP, 2003).

4.7.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Utilizou-se o sistema descrito no item 4.2.2 com reagentes apresentando grau de pureza cromatográfico (LUNN; SCHMUFF, 1997; RAU; UDUPA; AROOR, 1991).

4.8. Estudo de determinação da estabilidade acelerada das preparações líquidas

4.8.1. Fotoestabilidade

As amostras foram expostas a uma lâmpada germicida Philips TUV (254 nm) de 30 W, 96 V. A exposição foi realizada em câmara com 100 x 16 x 16 cm, espelhada internamente. As soluções foram colocadas em frascos de vidro transparentes e âmbar, com tomadas de amostra nos tempos 0, 7, 14, 21, 28, 60 e 90 dias com posterior análise através de CLAE, nas condições descritas no item 4.2.2 (ANDRISANO et al, 1999; ASKER; FERDOUS, 1996).

4.8.2. Termoestabilidade

As preparações foram armazenadas à temperatura de 4° C, 25° C e 45°C, simulando as diversas condições de estocagem. As análises foram realizadas durante 90 dias (estudo acelerado), nos tempos de 0, 7, 14, 21, 28, 60 e 90 dias através de CLAE, nas condições descritas no item 4.2.2 (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; ALLEN Jr; ERICKSON, 1998).

4.9. Estudo de casos clínicos após a administração das preparações líquidas orais

O estudo foi realizado com a aprovação do Comitê de Ética de Estudos em Seres Humanos da UFSC, protocolo número 162/2002, assim como do consentimento informado dos responsáveis (ANEXOS 01 e 02).

4.9.1. Pacientes

No período de março a abril de 2004, foram avaliados pacientes internados no Serviço de Cardiologia do Hospital Infantil Joana de Gusmão. Estes deveriam estar na faixa de zero a cinco anos de idade e não podendo apresentar complicações renais ou hepáticas, de acordo com o critério de inclusão determinado pelo estudo.

4.9.2. Tratamento

O tratamento foi realizado de acordo com o protocolo apresentado na Figura 03.

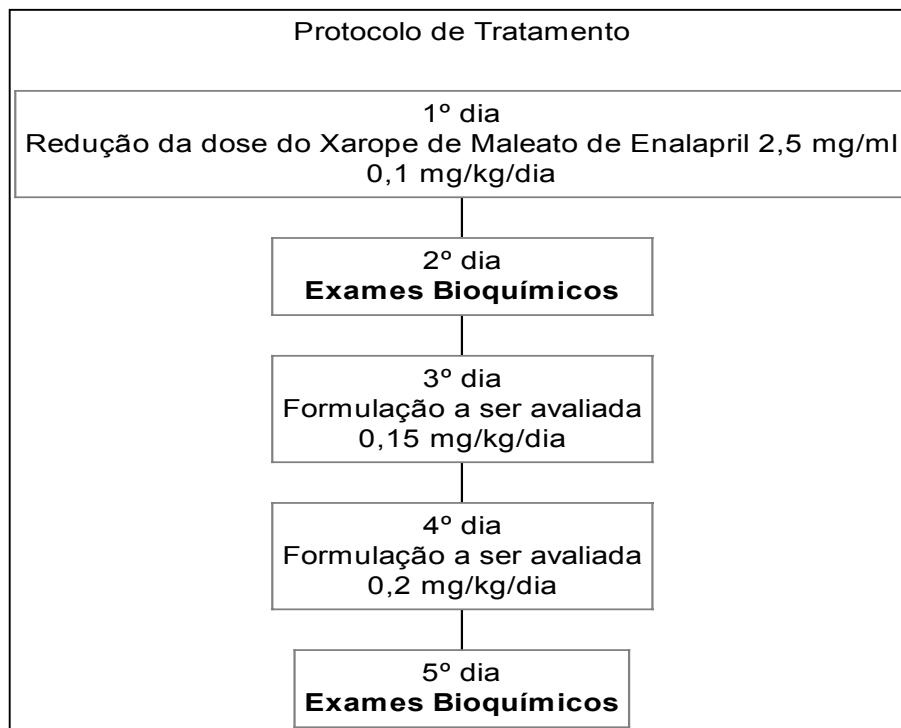


FIGURA 03- Protocolo de tratamento dos pacientes internados no HIJG com preparação líquida de maleato de enalapril.

4.9.3. Coleta de material biológico

A coleta de material foi realizada pela equipe do Laboratório de Análises Clínicas do HIJG. Utilizou-se escalpe nº 21 para coletar o sangue das crianças, com posterior distribuição em tubos de ensaios sem anticoagulantes para os exames de eletrólitos, função renal e com EDTA para hemograma.

4.10. Parâmetros Clínicos

4.10.1. Parâmetros Físicos

Avaliou-se frequência cardíaca e respiratória, peso e temperatura das crianças durante o uso do medicamento (WELLS et al, 2001).

4.10.2. Parâmetros Laboratoriais

Quantificou-se sódio e potássio, concomitantemente, realizou-se a avaliação de hemograma e função renal, através de análises de creatinina e uréia no Laboratório de Análises Clínicas do HIJG (WELLS et al, 2001; FRENNEAUX et al, 1989).

V-RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Substância Química de Referência (SQR)

A matéria-prima de maleato de enalapril foi utilizada como substância química de referência após caracterização e comparação com a literatura, de acordo com os compêndios oficiais em que a substância está descrita (USP 26, 2003; BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

5.1.1. Características Organolépticas

O maleato de enalapril apresentou-se como um pó cristalino branco, com ausência de odor característico, informações convergentes às estabelecidas na Farmacopéia Britânica, 2000.

5.1.2. Solubilidade

O fármaco mostrou-se solúvel em água e em soluções alcalinas de hidróxidos. No metanol, apresentou fraca solubilidade. A caracterização da substância pura em dado solvente, à temperatura constante, é um parâmetro distinto, podendo servir para fins de identificação e grau de pureza, quando correlacionado a outros testes (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

5.1.3. Perda por dessecação

Foi relatada uma perda de $0,097 \pm 0,07\%$ (n=4) relativa ao peso inicial, mantendo-se dentro do limite preconizado na monografia do fármaco na Farmacopéia Britânica, 2000, em que não deveria ocorrer perda maior do que 1,0%.

5.1.4. Faixa de Fusão

A média de valores (n=3) deste ensaio foi de 144,9°C, encontrando-se de acordo com a faixa de 143-145°C indicada na Farmacopéia Britânica, 2000.

5.1.5. Identificação

Na reação química entre o maleato de enalapril com água de bromo e resorcinol, após aquecimento de 10 minutos, relatou-se o aparecimento da coloração vermelha, produto desta reação química. O resultado confere com o comportamento descrito na literatura (BRITISH PHARMACOPEIA, 2000).

5.1.6. Identificação por espectroscopia na região do IV

As Figuras 04 e 05 mostram, respectivamente, a estrutura química e o espectro de IV do maleato de enalapril. Analisando o espectro e as informações de literatura, foi possível caracterizar os grupamentos químicos presentes na molécula de enalapril. Estas estão compreendidas entre 1650 e 1750cm⁻¹, características de grupamentos de ácido carboxílico, amida e éster. Acima de 3000cm⁻¹, indica-se a presença de amina e de anel aromático (KÜLKAMP, 2003; LIN et al, 2002, SILVERSTAIN; WEBSTER, 2000).

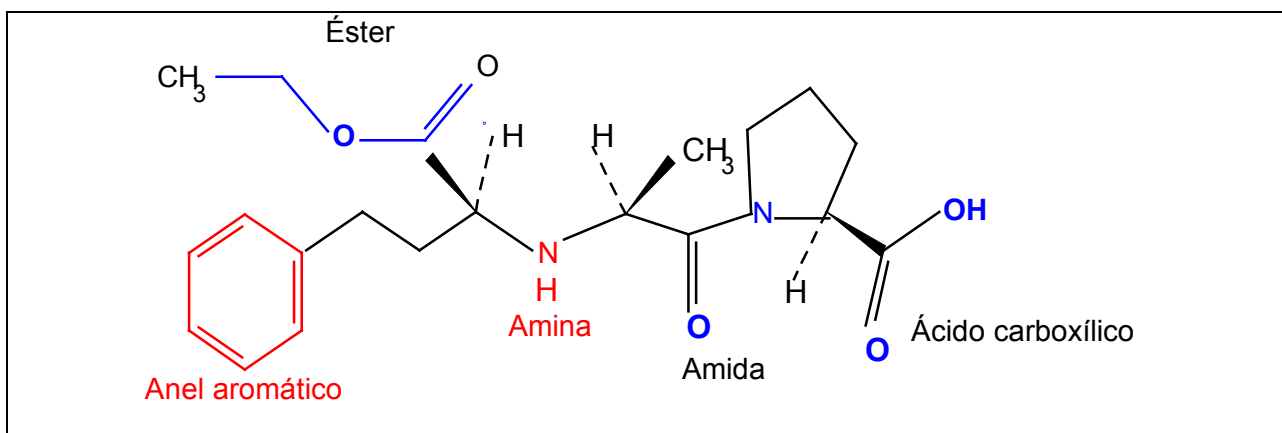


FIGURA 04- Estrutura química do enalapril C₂₀H₂₈N

FIGURA 05- Espectro de IV da substância química maleato de enalapril

5.1.7. Doseamento

Utilizando-se a técnica de titulação potenciométrica, foi determinado o valor de $102,0 \pm 0,79\%$ (n=4) de teor de princípio ativo, enquadrando-se na faixa de 98,0-102,0% preconizada na USP 26, 2003.

5.2. Comprimidos de Maleato de Enalapril

5.2.1. Identificação

Ao realizar a reação entre o comprimido de maleato de enalapril, água de bromo e resorcinol, foi observado o surgimento da coloração vermelha que indica a presença do fármaco com condições adequadas de pureza, convergente ao encontrado no item 5.1.5.

5.2.2. Determinação de Peso

A Tabela 07 fornece os valores individuais dos 20 comprimidos utilizados no ensaio.

TABELA 07- Peso de comprimidos de Maleato de Enalapril 20 mg da linha genérica da EMS.

Peso (mg)			
219,3	217,1	222,0	215,9
216,2	220,8	217,2	218,5
217,4	217,2	220,3	217,3
218,2	219,0	218,6	221,3
221,1	220,7	218,7	223,0
Média: 218,9	Desvio Padrão: 2,01	Coeficiente de Variação: 0,92 %	

A Figura 06 indica a dispersão na qual os pesos encontrados não excedem o limite de variação farmacopéico de 7,5%, apresentando-se como um resultado uniforme.

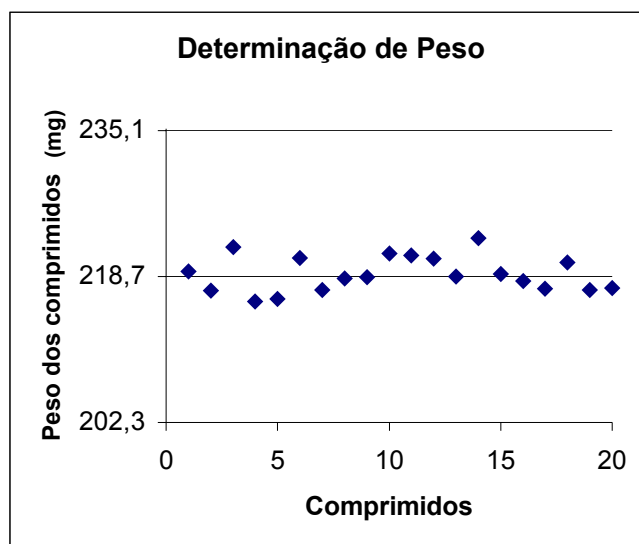


FIGURA 06-Gráfico de dispersão de peso de comprimidos da determinação de peso (Limites de $\pm 7,5\%$ -Farmacopéia Brasileira, 1988).

5.2.1. Doseamento

A média ($n=4$) de valores encontrados foi de $98,9 \pm 1,2\%$ com CV% de 1,2%. Considerando-se a faixa de 90,0 a 110,0% como referência, os comprimidos analisados apresentaram-se dentro da faixa esperada de doseamento (USP 26, 2003).

5.3. Água

5.3.1. Análise Físico-química

Os resultados obtidos nos ensaios para a água destilada são mostrados na Tabela 08. Os mesmos foram concordantes com os parâmetros físico-químicos especificados na Farmacopéia Britânica, 2000.

TABELA 08- Resultados das análises físico-químicas da água destilada.

Ensaio	Resultado	Observado
Acidez	Positivo	Ausência de coloração azul.
Alcalinidade	Positivo	Ausência de coloração vermelha.
Cálcio	Positivo	Coloração azul.
Cloretos	Positivo	Nenhuma alteração observada.
Magnésio	Positivo	Coloração azul.
Metais Pesados	Positivo	Ausência de coloração marrom.
Sulfatos	Positivo	Nenhuma alteração observada.

A água é a principal matéria-prima para as preparações líquidas, por isso a necessidade de verificar sua qualidade. Com o aumento do índice de contaminação por dejetos químicos, as análises físico-químicas fazem-se necessárias para evitar que contaminantes interfiram nos produtos a serem manipulados. A exemplo, a acidez e a alcalinidade afetam fármacos pH dependentes, como o maleato de enalapril que sofre reações de degradação quando não se encontra em meio com pH adequado de 3-5. Os metais pesados são interferentes que devem ser analisados, pois indicam possibilidade de contaminação ambiental. Uma das consequências da presença de metais pesados

na amostra, refere-se a complexação dos mesmos com moléculas do fármaco, favorecendo o aparecimento de compostos destituídos de valor terapêutico (BRUZZONITI; SARZANINI; MENTASTI, 2000; BOULTON et al, 1994).

5.3.2. Análise Microbiológica

Realizou-se o teste presuntivo empregando o caldo lactose lauril sulfato de sódio, no qual não foi observada a formação de gás nos tubos de Durhan, evidência de resultado negativo. Com isso, permite-se classificar a água como adequada para a preparação das soluções a serem avaliadas, com ausência de coliformes fecais (PINTO; KANEKO; OHARA, 2000).

5.4. Preparações líquidas orais

5.4.1. Veículos

Os veículos mais adequados à solubilização do fármaco e sugeridos pela literatura para a ingestão tanto por adultos quanto crianças foram a água, o tampão de ácido cítrico e o xarope. Foi avaliado o pH de cada veículo, para posterior incorporação da amostra de comprimidos triturados. A determinação faz-se necessária, pois a variação de pH é considerada um fator que favorece a instabilidade do fármaco (BOULTON et al, 1994). Os valores encontrados estão citados na Tabela 09.

TABELA 09- Determinação de pH dos veículos das preparações líquidas.

Veículo	PH*
Água	6,10 ± 0,208
Tampão de ácido cítrico	5,03 ± 0,094
Xarope	5,58 ± 0,350

*n=3

5.4.2. Qualidade físico-química

5.4.2.1. Determinação de pH

A degradação do enalapril é pH dependente, com uma estabilidade química em meio ácido. A velocidade de decomposição em solução de pH= 5,0 ou acima deste valor sugere que o tempo de uso desta solução deveria ser limitado. Acredita-se que este fator possa favorecer algumas reações, como oxidação ou hidrólise (BOULTON, 1994; LUND, 1994).

A Tabela 10 apresenta os dados das verificações da ausência da variação de pH das soluções preparadas em água, tampão ácido cítrico e xarope em quatro diferentes dias. Considerando as características ácidas da molécula de enalapril, a solução aquosa apresentou pH na ordem de 5,5, resultado que pode determinar alterações de teor de princípio ativo por favorecer a degradação (MARTINDALE, 1993).

TABELA 10- Determinação de pH das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Amostras	1º dia	2º dia	3º dia	4º dia	Média ± DP
	Média* ± DP	Média* ± DP	Média* ± DP	Média* ± DP	
Água	5,53 ± 0,016	5,52 ± 0,000	5,48 ± 0,000	5,53 ± 0,000	5,51 ± 0,02
Tampão de ácido cítrico	4,95 ± 0,005	4,94 ± 0,000	4,91 ± 0,000	5,06 ± 0,000	4,96 ± 0,05
Xarope	4,59 ± 0,009	4,60 ± 0,017	5,00 ± 0,000	5,06 ± 0,014	4,81 ± 0,22

*n=3

5.4.2.2. Determinação da densidade

Com auxílio do picnômetro de vidro, foi possível determinar a densidade destas soluções após a preparação. Os valores estão representados na Tabela 11.

TABELA 11- Determinação da densidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Amostras	Média* ± Desvio padrão
Água destilada	0,9982 ± 0,0016
Tampão de ácido cítrico	1,013 ± 0,0000
Xarope	1,2607 ± 0,00075

* n=3

Com os resultados, é possível sugerir que as formulações com densidade próxima a da água apresentam facilidade para a determinação da dose a ser administrada ao paciente, considerando-se a característica de fluidez. A densidade do xarope apresentou-se diferente do valor teórico, decorrente da solubilização do fármaco em água antes da incorporação ao veículo. Este fator poder ter influenciado na contagem de microrganismos viáveis (VILA JATO, 1997).

5.4.2.3. Formação de precipitado

A observação macroscópica das soluções revelou que o comprimido triturado mostrou-se solúvel nos veículos água, tampão de ácido cítrico e xarope. Isso foi perceptível, pois não houve formação de precipitado durante o tempo de preparo e estocagem, além de não haver nenhuma partícula dispersa visível nas soluções (ICH, 1995; GARNER; WIEST; REYNOLDS Jr, 1994).

O ensaio permite relacionar o conceito de solubilidade com a definição de soluções, que devem ser límpidas e transparentes. O maleato de enalapril é uma molécula solúvel em água, como descrito no item 5.1.2, sendo passível de preparação de soluções.

5.4.3. Qualidade microbiológica

Os medicamentos para uso oral não necessitam cumprir com o teste de esterilidade, uma vez que o trato gastrointestinal, com as enzimas e substâncias ácidas, atua como um protetor contra bactérias mesófilas. No ensaio de contagem de microrganismos totais, os limites para presença bacteriana, são de até 300 UFC/mL ou g do produto analisado e para fungos, é permitido até 100 UFC/mL ou g do produto (FARMACOPÉIA BRASILEIRA, 1988).

A Tabela 12 mostra os resultados encontrados ao avaliar as preparações líquidas de maleato de enalapril.

TABELA 12- Contagem de microrganismos viáveis totais das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Amostras	Contagem de bactérias (UFC/mL)		Contagem de fungos (UFC/mL)	
	Diluição	Diluição	Diluição	Diluição
	1:10	1:100	1:10	1:100
Água	52	2	86	31
Tampão de ácido cítrico	2	0	3	0
Xarope	1	0	3	1

As três preparações apresentaram resultados inferiores ao estabelecido como limite pela Farmacopéia Brasileira, 1988. A solução aquosa mostrou um crescimento maior para bactérias e fungos, na ordem de 52 e 86 UFC/mL, respectivamente. As formulações com tampão de ácido cítrico e xarope apresentaram contagem inferior a 10 UFC/mL.

Numa preparação líquida, uma forma adequada de introduzir o sistema conservante é a utilização de veículos com esta finalidade. Analisando as três preparações do estudo, observou-se que a água, além de ser um meio favorável à ocorrência de reações químicas, também, é susceptível à contaminação microbiológica. Enquanto no tampão, o ácido cítrico atua como conservante antimicrobiano (ANSEL et al, 2000; NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998).

Nas Figuras 07, 08 e 09, visualizam-se as imagens das placas utilizadas neste ensaio.

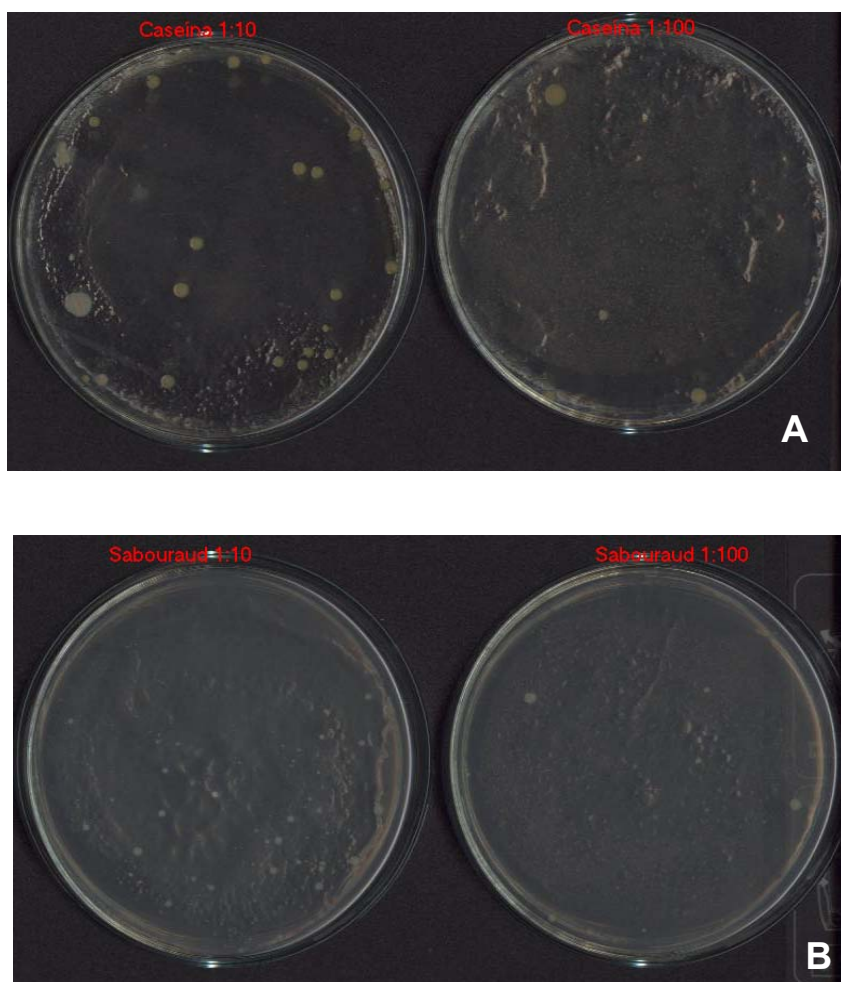


FIGURA 07- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando água como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.

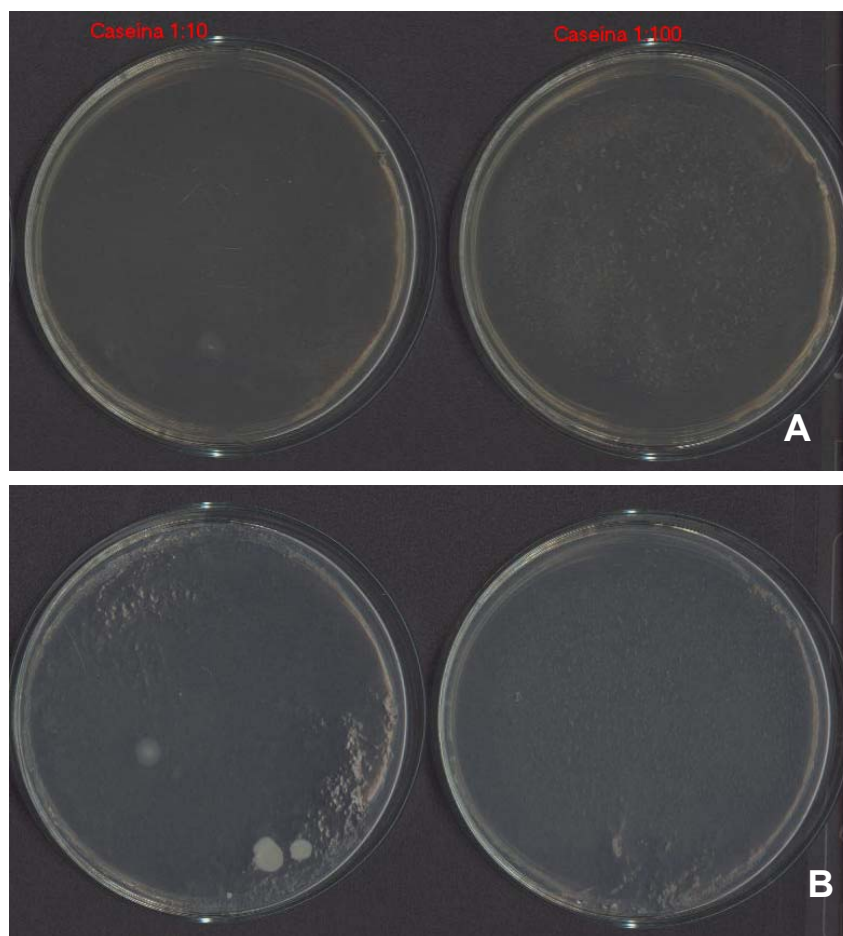


FIGURA 08- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando tampão de ácido cítrico como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.

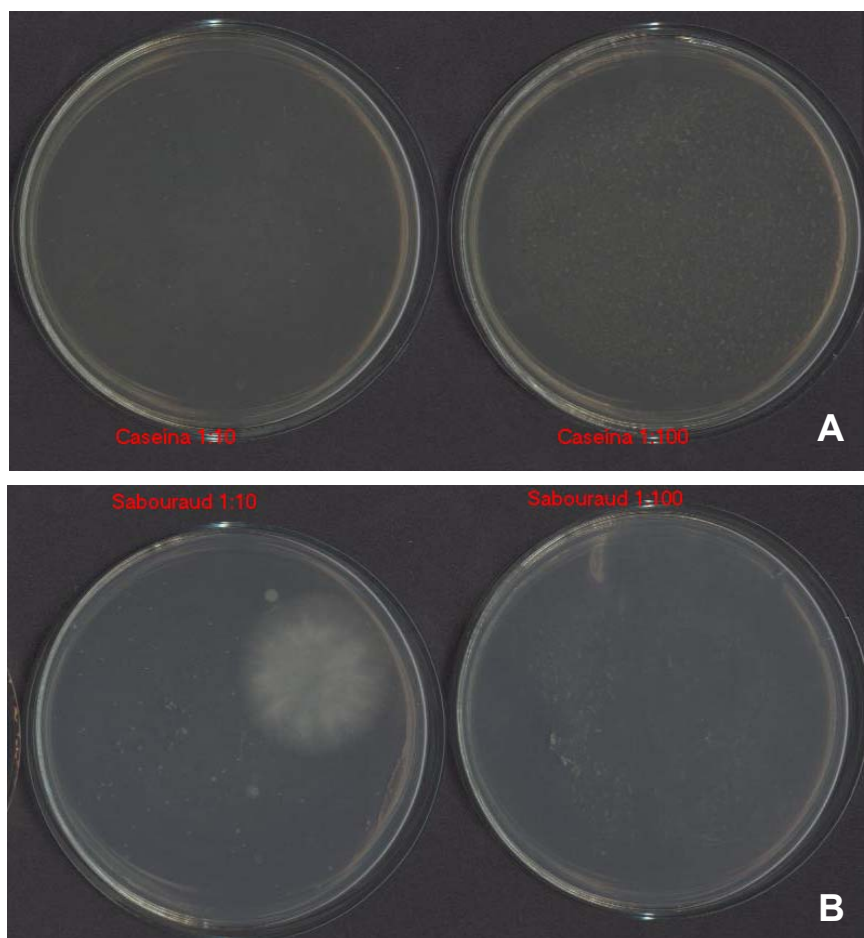


FIGURA 09- Placas do Controle Microbiológico das preparações de maleato de enalapril utilizando xarope como veículo. A) Contagem de bactérias; B) Contagem de fungos.

5.4.4. Doseamento

Para a quantificação do teor de maleato de enalapril nas preparações líquidas, foram avaliados os métodos de espectrofotometria na região do UV e CLAE.

5.4.4.1. Espectrofotometria na região do UV

Os parâmetros empregados para a quantificação de maleato de enalapril por espectrofotometria na região do UV foram previamente validados por KÜLKAMP, 2003. Utilizando-se condições similares de experimentação, foram construídas novas

curvas de calibração, onde os dados referentes à concentração e absorvância podem ser visualizados na Tabela 13.

TABELA 13- Valores de absorvâncias obtidos para elaboração da curva de calibração do doseamento das preparações de maleato de enalapril por espectrofotometria na região do UV/Vis com $\lambda=202$ nm.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Média* \pm DP	CV %
10	0,518 \pm 0,014	2,6
12	0,572 \pm 0,030	5,3
14	0,660 \pm 0,035	5,3
16	0,777 \pm 0,049	6,3
22	1,054 \pm 0,053	5,0
24	1,187 \pm 0,076	6,4
26	1,252 \pm 0,065	5,2
28	1,376 \pm 0,061	4,5
30	1,514 \pm 0,062	4,1

*n=3

A Figura 10 representa a curva de calibração utilizada na conversão entre as absorvâncias obtidas durante os doseamentos das preparações líquidas de maleato de enalapril em concentração ($\mu\text{g/mL}$) e o teor percentual de princípio ativo. Assim, como obtido por KÜLKAMP, 2003, a curva de calibração demonstrou linearidade na faixa de 10-30 $\mu\text{g/mL}$ ($r = 0,9979$).

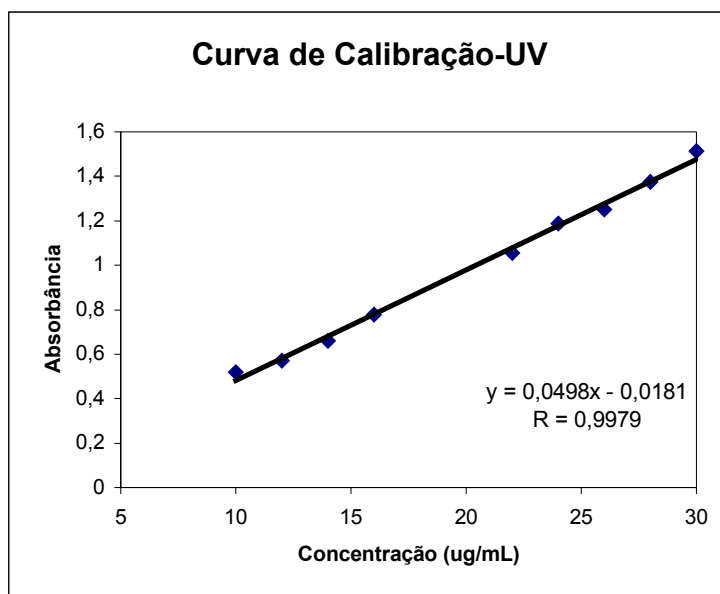


FIGURA 10- Curva de calibração obtida por espectrofotometria na região do UV/Vis com $\lambda=202\text{nm}$.

5.4.4.2. Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

Na Tabela 14, encontra-se a média da área do pico cromatográfico, desvio padrão e coeficiente de variação para cada um dos valores de concentração analisados na construção da curva de calibração.

TABELA 14- Área dos picos cromatográficos referentes à elaboração da curva de calibração do doseamento de preparações líquidas de maleato de enalapril por CLAE.

Concentração ($\mu\text{g/mL}$)	Média* \pm DP	CV %
2,5	34440 \pm 2373,7	6,9
5	66930 \pm 4376,8	6,5
10	111077 \pm 5192,1	4,7
50	652055 \pm 38284,2	5,9
75	964304 \pm 31497,3	3,3
100	1277605 \pm 34786,4	2,7

*n=3

A Figura 11 representa a curva de calibração utilizada nos cálculos de conversão entre as áreas dos picos cromatográficos em concentração ($\mu\text{g/mL}$) e o teor

percentual de princípio ativo. A curva mostrou-se linear na faixa de 2,5-100 µg/mL e apresentou um coeficiente de linearidade de 0,9994.

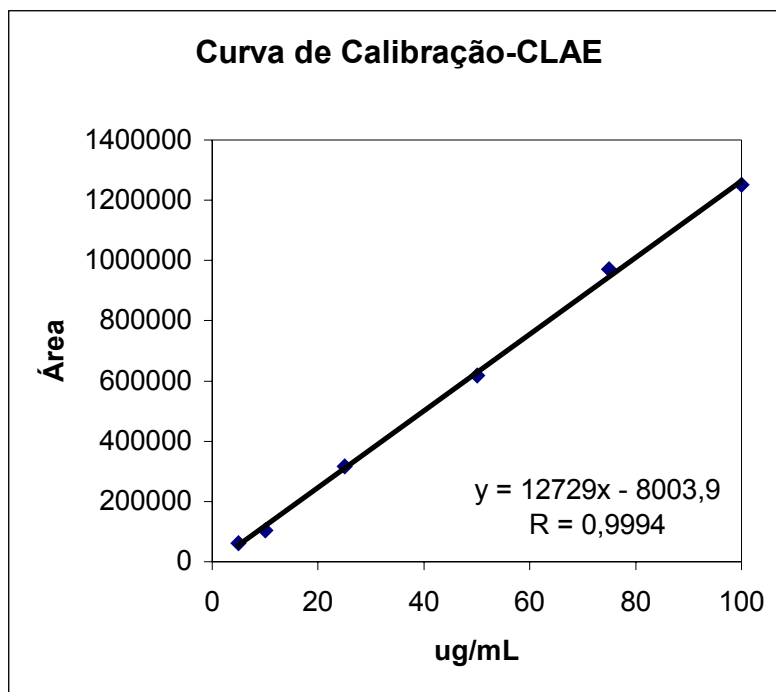


FIGURA 11- Curva de calibração obtida através de CLAE para quantificação de teor de princípio ativo de maleato de enalapril.

O método mostrou-se seletivo, pois foi possível isolar o maleato de enalapril das demais substâncias presentes nas preparações líquidas, cujos veículos eram tampão (presença de ácido cítrico) e xarope (presença de sacarose).

O fármaco é caracterizado como um dipeptídeo favorecendo o aparecimento de isômeros. Tal evidência é relevante na proposição de fase móvel mais adequada para evitar a ocorrência da conformação *cis-trans*, o que resulta em picos com fendas ou base alargadas e na tentativa de separação das substâncias a serem analisadas. Para isso, uma fase móvel com pH ácido favoreceu o surgimento de cromatogramas de picos isolados e com base simétrica (BONAZZI et al, 1997; SALAMOUN; SLAIS, 1991).

A Figura 12 apresenta um cromatograma da solução padrão de maleato de enalapril (SQR), cujo tempo de retenção foi da ordem de 3,7 minutos ao utilizar a fase móvel constituída de metanol e água, com ajuste de pH para 2,5. Observa-se na Figura 13 para as preparações aquosas um tempo de retenção para o maleato de enalapril de 3,4 minutos. Este fato pode ser decorrente da solubilização de excipientes dos comprimidos que favoreceram a saída antecipada do fármaco e fatores inerentes à própria metodologia.

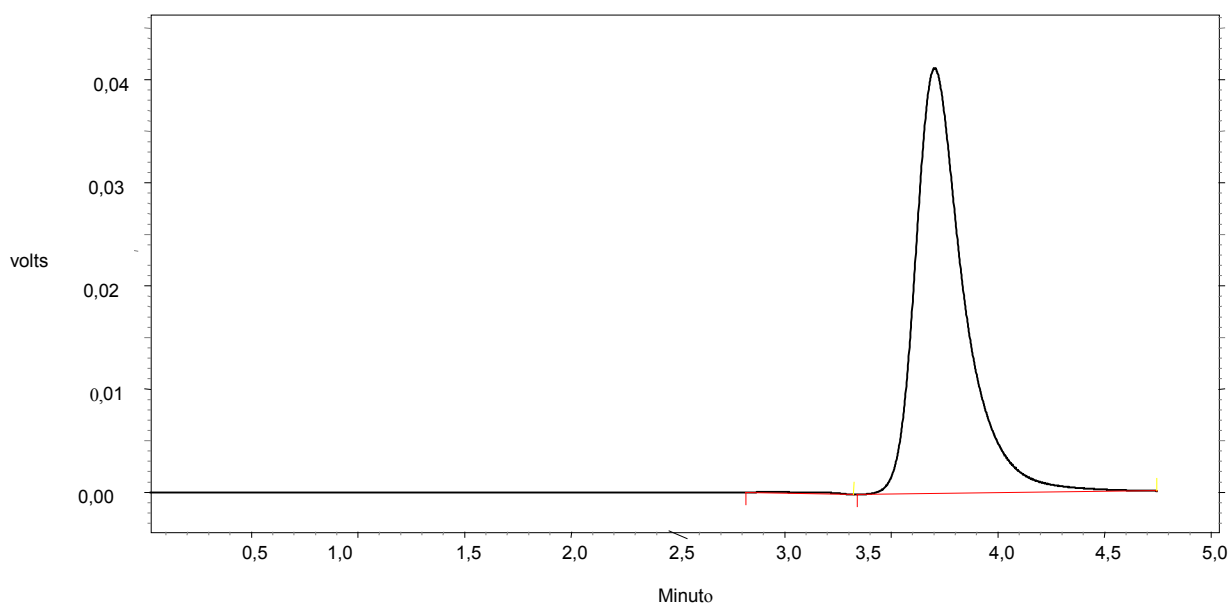


FIGURA 12- Cromatograma da solução padrão de maleato de enalapril na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$. (SQR).

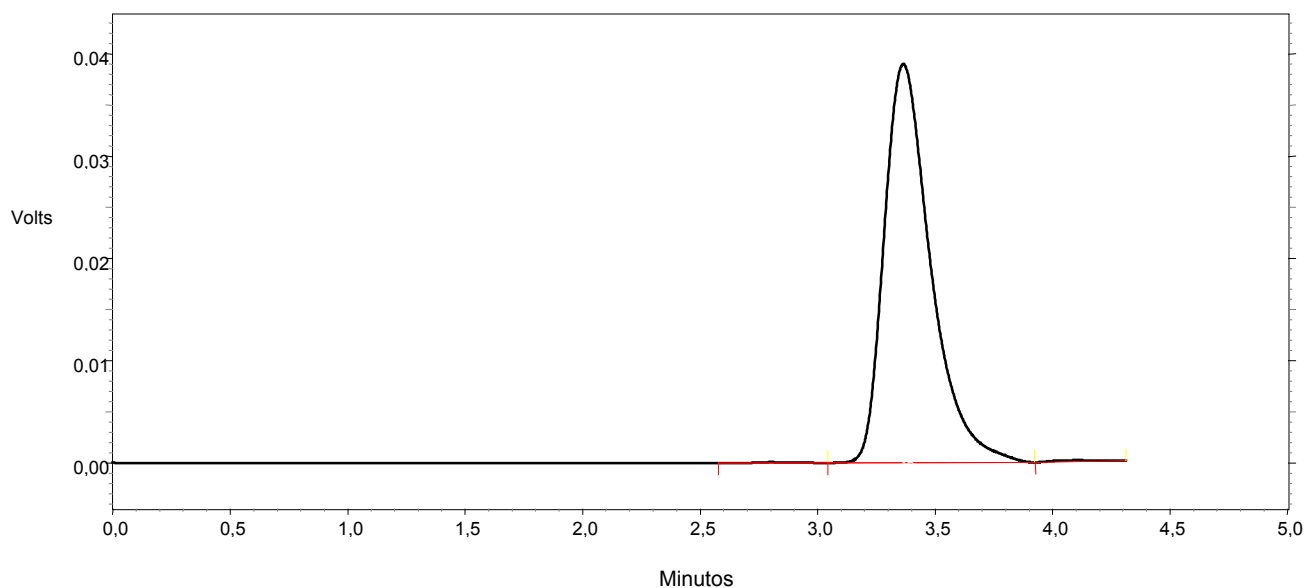


FIGURA 13- Cromatograma da preparação líquida oral de maleato de enalapril com veículo água na concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$.

A Figura 14 permite visualizar dois picos cromatográficos, sendo o tempo de retenção do maleato de enalapril e do ácido cítrico de 3,4 e 4,4 minutos, respectivamente. A separação das duas substâncias na análise permitiu que não ocorresse interferência.

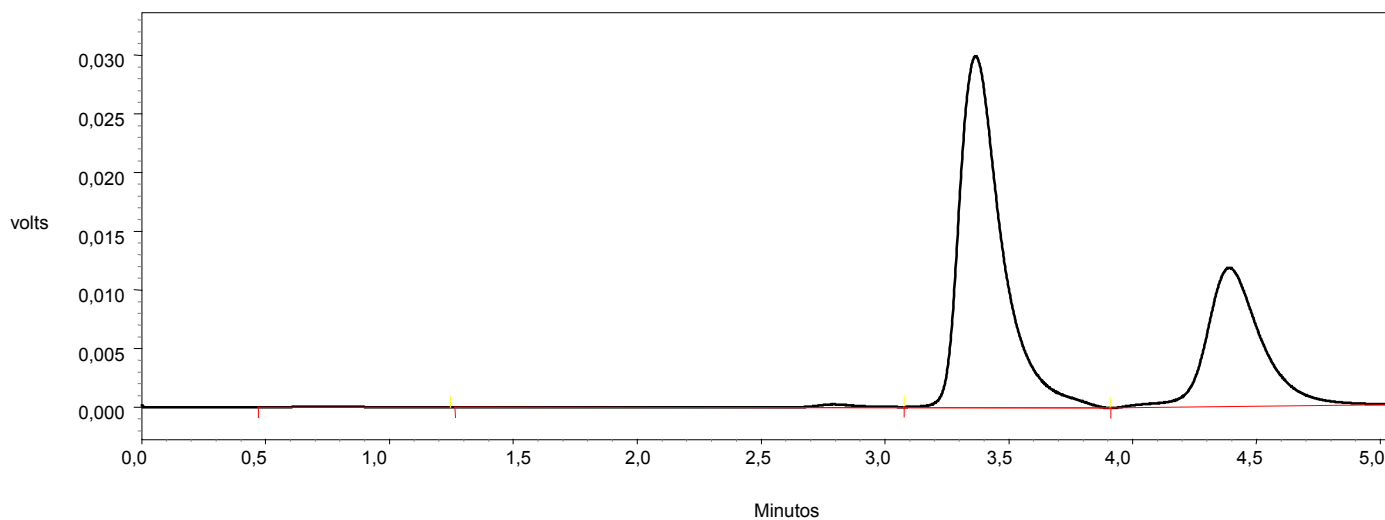


FIGURA 14- Cromatograma da preparação líquida de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico na concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$.

O cromatograma da Figura 15 mostra que a sacarose utilizada para a preparação do xarope não exerceu influência de deslocamento ou alteração do pico cromatográfico do fármaco em 3,4 minutos.

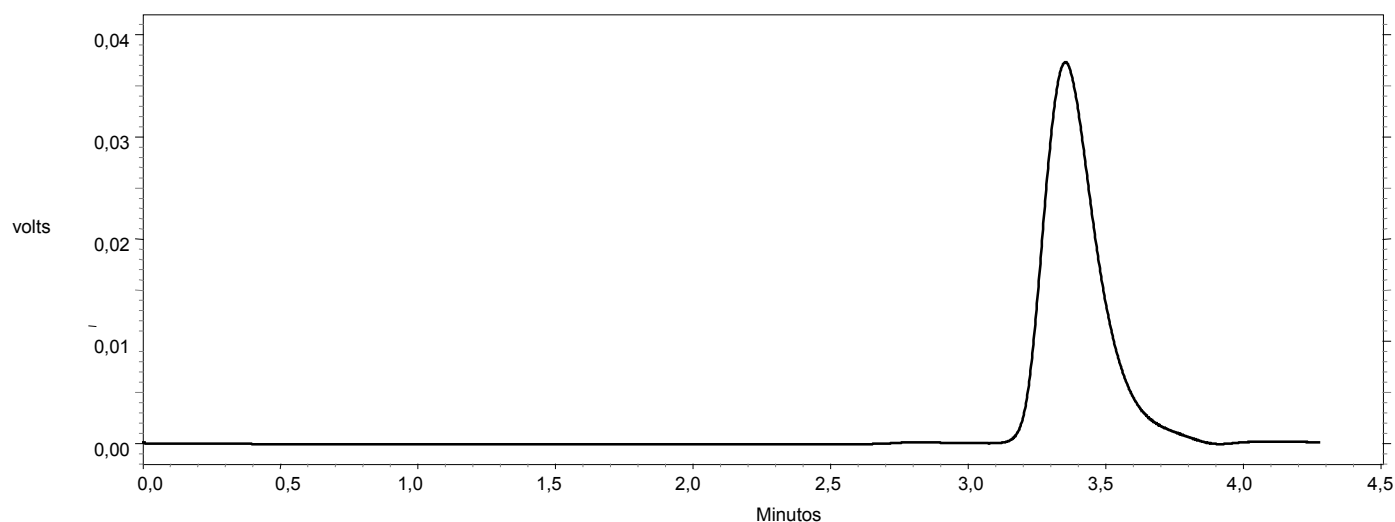


FIGURA 15- Cromatograma das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo de xarope com concentração de 40 $\mu\text{g/mL}$.

Foi observada para todas as preparações avaliadas uma antecipação nos tempos de retenção do fármaco em relação à SQR. Este fato pode ser decorrente da solubilização de excipientes dos comprimidos que favoreceram a saída antecipada do fármaco e/ou a fatores inerentes à própria metodologia.

A Tabela 15 apresenta o teor de enalapril quantificado através das técnicas de espectrofotometria e cromatografia líquida. Considerando-se a inexistência de valores de referência para as preparações líquidas de maleato de enalapril, os critérios de aceitação adotados foram os mesmos considerados para forma farmacêutica sólida, na faixa de 90-110% (USP 26, 2003).

TABELA 15- Teor de principio ativo (%) das formulações líquidas de maleato de enalapril.

Veículo	UV		CLAE	
	Média* \pm DP	CV%	Média* \pm DP	CV%
Água	104,1 \pm 4,273	4,10	103,8 \pm 0,033	3,13
Tampão	109,3 \pm 0,763	0,69	100,5 \pm 0,046	4,62
Xarope	101,1 \pm 0,776	0,72	98,3 \pm 0,042	4,29

*n=3

Devido ao desempenho mais adequado do método cromatográfico quanto à seletividade na determinação do teor de maleato de enalapril para as preparações líquidas, optou-se por esta técnica de quantificação nos ensaios de estabilidade acelerada.

5.5. Estudo de determinação da estabilidade acelerada das preparações líquidas

O conhecimento da estabilidade do enalapril em diferentes veículos simplificaria a preparação e a distribuição das doses dependentes do peso para recém-natos e crianças (BOULTON et al, 1994).

5.5.1. Fotoestabilidade

Uma das condições para que a reação fotoquímica ocorra é que a molécula tenha máxima absorção de luz na região de comprimento de onda da fonte de radiação. As amostras foram colocadas em dois tipos de frascos de vidro com volume de 30 mL, sendo eles âmbar e transparente, cujo objetivo principal foi simular respectivamente, condições de proteção e não proteção contra a luz (ASKER; FERDOUS, 1996; ICH, 1995).

Segundo o planejamento inicial, o estudo de estabilidade deveria ser realizado durante 90 dias. Na primeira semana observou-se redução de 10% de maleato de enalapril das preparações, a exceção do xarope armazenado em frasco âmbar que manteve o teor de princípio ativo até o 28º dia. Os estudos prosseguiram até o 60º dia em que foi constatada uma redução de 50% de princípio ativo.

A Tabela 16 demonstra os resultados encontrados.

TABELA 16- Teor de princípio ativo expresso em porcentagem (%) das análises de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Veículo	Frascos*	t=0	t=7	t=14	t=21	t=28	t=60
Água	Transparente	100	76,9±12,0	68,5±2,25	60,1±0,60	50,0±12,1	36,3± 4,61
	Âmbar	100	73,9±5,2	56,9±3,39	54,9±4,98	45,5±3,04	25,8±2,06
Tampão de ácido cítrico	Transparente	100	82,9±3,39	65,0±11,6	25,7±4,31	20,6±1,73	14,57±0,40
	Âmbar	100	88,5 ±1,51	61,0±11,1	32,4±10,1	29,2 ±5,18	22,2±2,72
Xarope	Transparente	100	89,1±6,39	81,2±3,52	64,5±5,34	57,6±4,73	9,45 ±5,22
	Âmbar	100	96,8±4,43	92,2±26,8	91,6±8,42	90,6±3,61	76,2 ±8,00

*n=3

De acordo com os resultados, as formulações aquosas armazenadas em ambos os frascos, transparentes e âmbar, demonstraram os menores valores para o teor de princípio ativo. Os resultados do estudo para as amostras de soluções aquosas estocadas em frasco âmbar apresentaram degradação superior àquelas mantidas em frascos transparente. A intensidade da reação de hidrólise e/ou interferências experimentais podem explicar tal fato.

As preparações de tampão de ácido cítrico e xarope, respectivamente, apresentaram resultados convergentes em ambos frascos, sendo que as preparações estocadas em frascos âmbar mantiveram maior teor de princípio ativo. O xarope de maleato de enalapril apresentou-se dentro da faixa de referência adotada, entre 90-110%, até o 28º dia.

Apesar das informações restritas sobre o comportamento deste fármaco na presença de luz, principalmente, em preparações líquidas, há dados que relatam a ocorrência de fotólise em matéria-prima de maleato de enalapril, apontando uma maior degradação quando comparada às preparações com excipientes. Com isso, estima-se que o ácido cítrico e a sacarose, nas respectivas formulações, desempenham a função de proteção do fármaco contra o efeito da degradação por luz (AL-OMARI et al, 2001).

Pilatti e cols, 1999, propuseram uma rota de degradação em que os principais produtos encontrados foram o enalaprilato e a dicetopiperazina. Ambos são decorrentes de processos de hidrólise e ciclização da molécula de enalapril.

As figuras 16 a 18 mostram os ensaios de fotoestabilidade destas formulações.

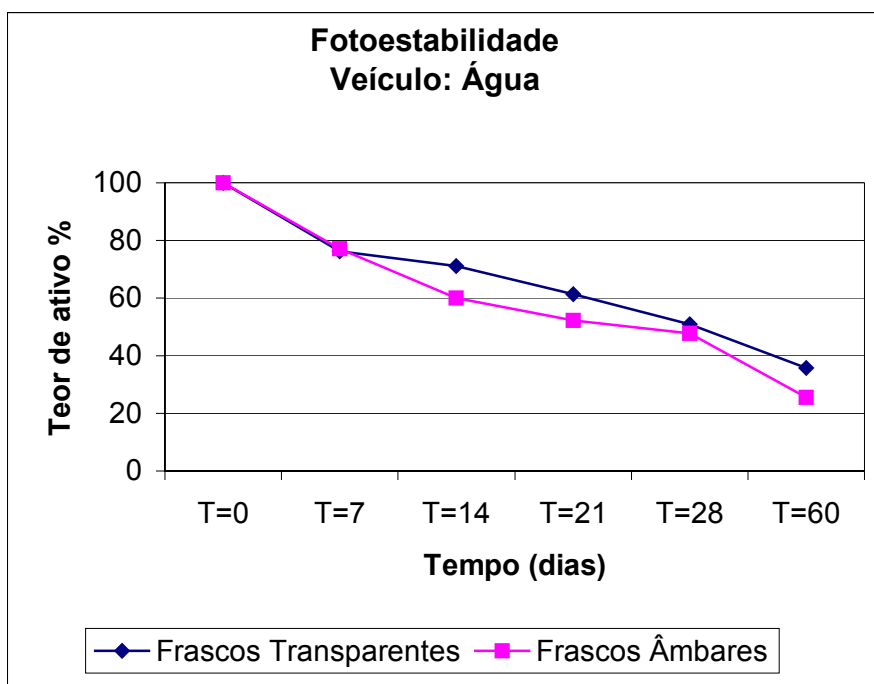


FIGURA 16- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo água.

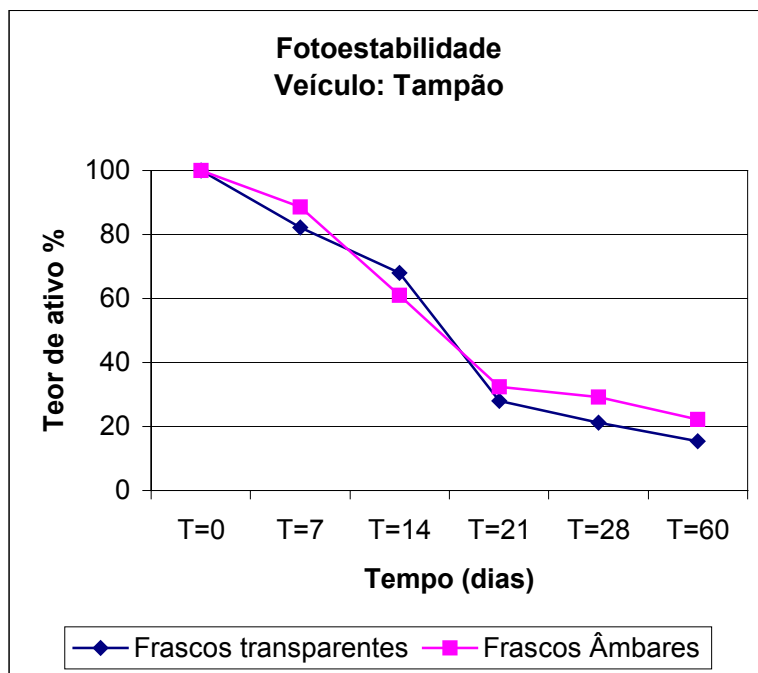


FIGURA 17- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico.

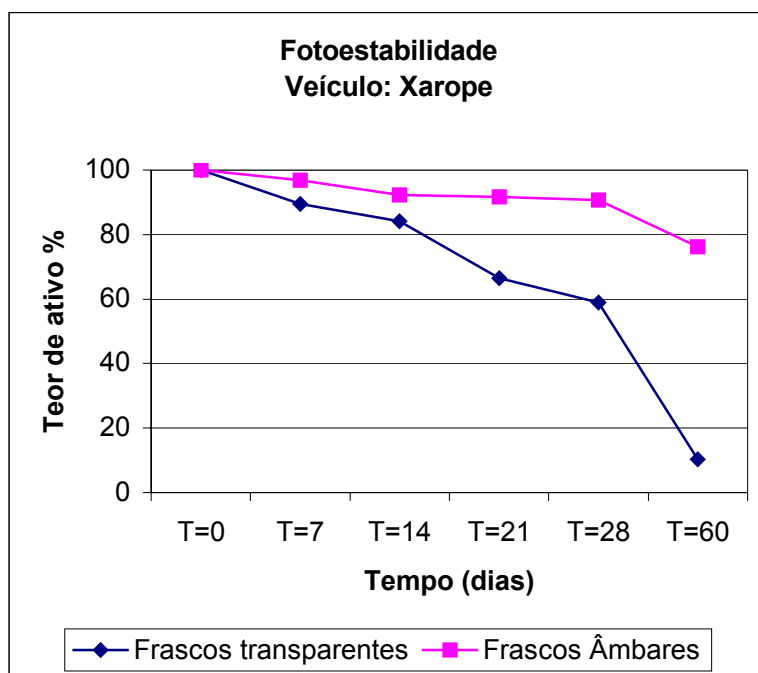


FIGURA 18- Gráfico do teor de princípio ativo do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo xarope.

Com os estudos de estabilidade, foi possível determinar a ordem de reação. Na Tabela 17, estão expressos os valores determinados graficamente dos coeficientes de linearidade (r) e das constantes de degradação (k) para as zero, primeira e segunda ordem (LUND, 1994).

TABELA 17- Ordens de reação e constantes de degradação do estudo de fotoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Veículo/Frasco	r₀	r₁	r₂	k₀	k₁	k₂
Água/Transparente	0,9579	0,9757	0,9860	0,7386	0,0026	0,0003
Água/Âmbar	0,9631	0,9911	0,9934	0,8235	0,0035	0,0005
Tampão/ Transparente	0,7807	0,8597	0,9397	1,1529	0,0059	0,0011
Tampão/ Âmbar	0,7748	0,8422	0,8950	1,0438	0,0044	0,0006
Xarope/Transparente	0,9975	0,9760	0,9396	1,5115	0,0088	0,0027
Xarope/Âmbar	0,9856	0,9671	0,9813	0,3734	0,0007	0,00005

Os coeficientes de linearidade (r) sugerem que para as soluções aquosas e de tampão ácido cítrico, o comportamento de degradação foi de segunda ordem, em que a constante k mostra-se dependente dos produtos de degradação, a exemplo a dicetopiperazina e o enalaprilato, sugerido por Pilatti em 1999. As soluções xaroposas apresentaram a cinética de degradação de zero ordem (CARSTENSEN; RHODES, 2000).

Os valores de k mostraram que a menor degradação refere-se ao veículo xaroposo em frasco âmbar, na ordem de 5×10^{-5} . Para as demais formulações, os valores de k correspondentes aos sistemas armazenados em frasco âmbar para o tampão de ácido cítrico e frasco transparente com xarope, apontaram $6,0 \times 10^{-4}$ e $3,0 \times 10^{-3}$, respectivamente.

As Figuras 19 a 35 mostram os gráficos da cinética de degradação para cada formulação.

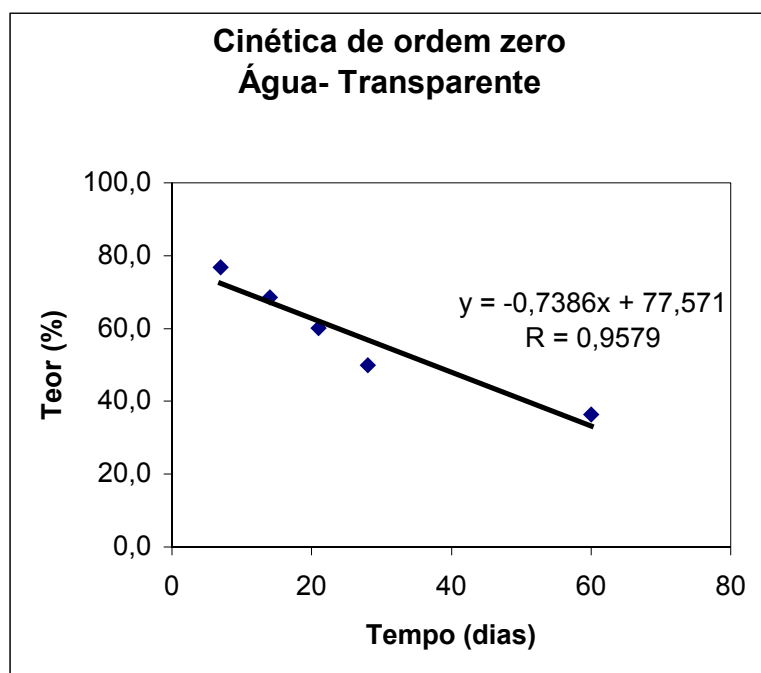


Figura 19- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

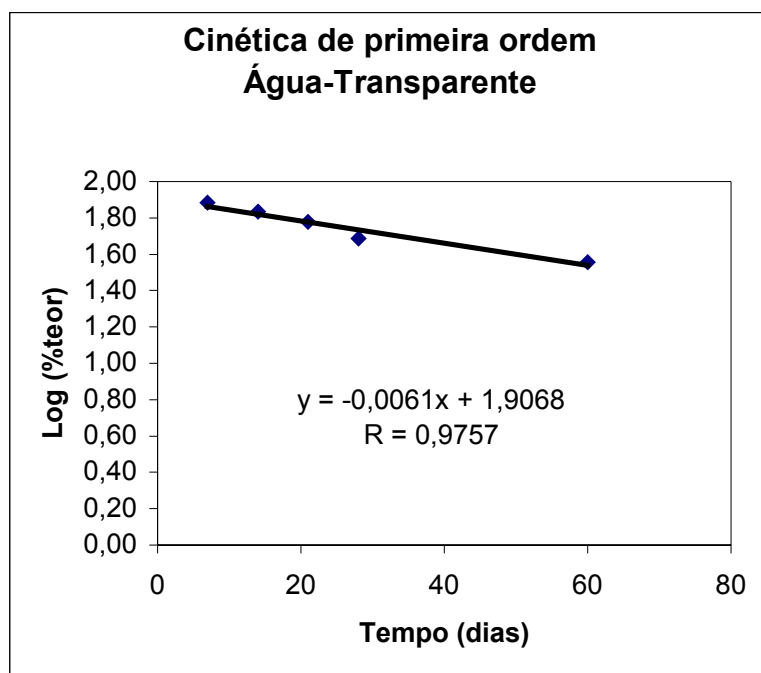


Figura 20- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparente a partir dos estudos de fotoestabilidade.

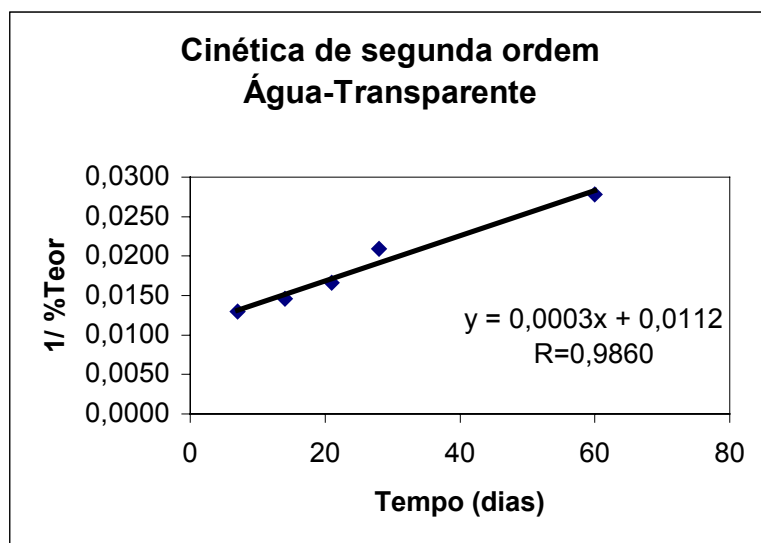


Figura 21- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade

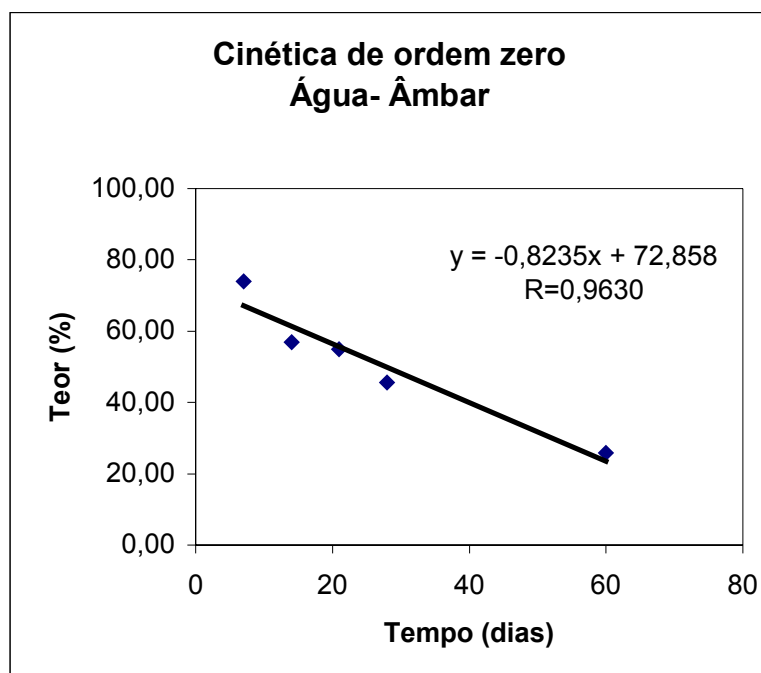


Figura 22- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

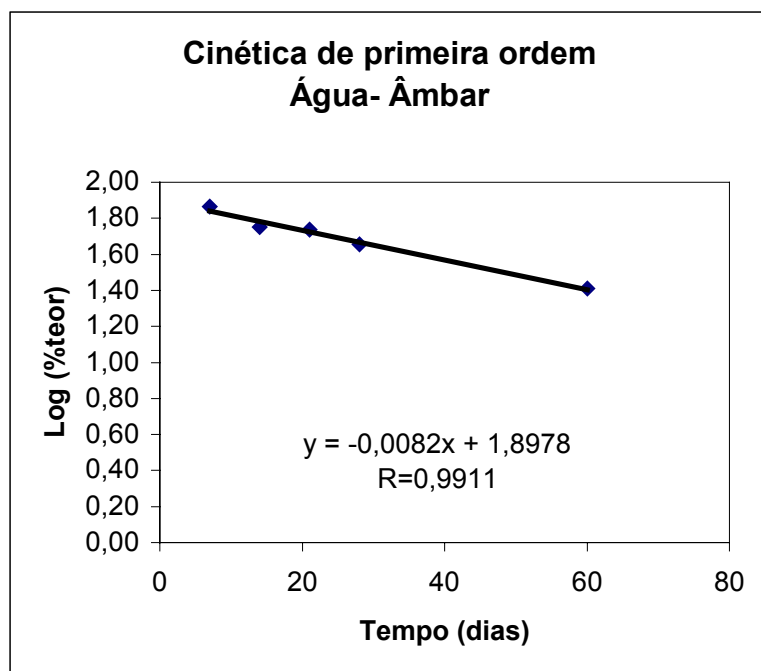


Figura 23- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

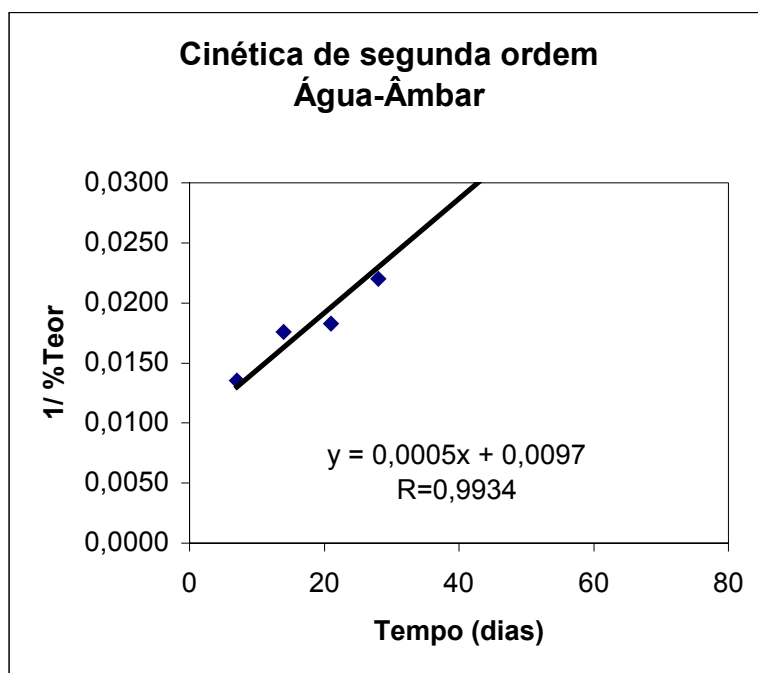


Figura 24- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

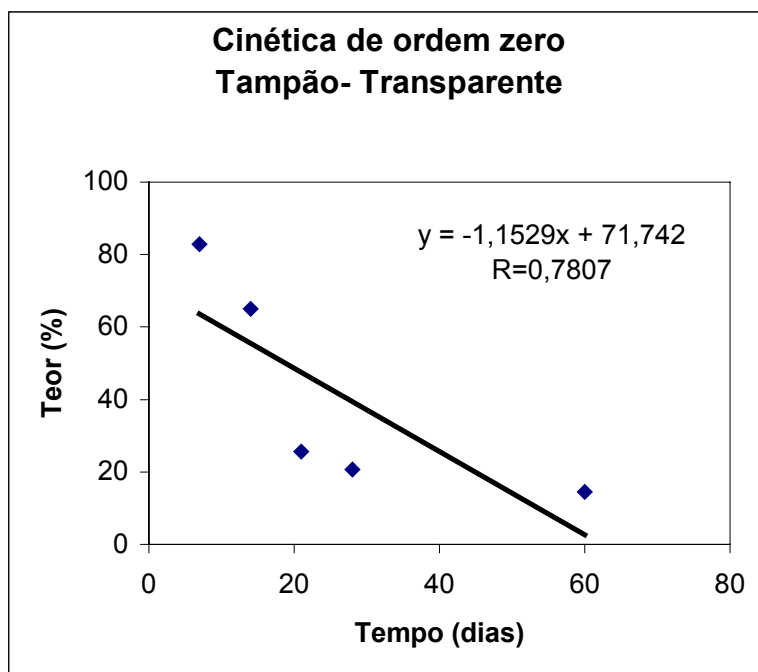


Figura 25- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

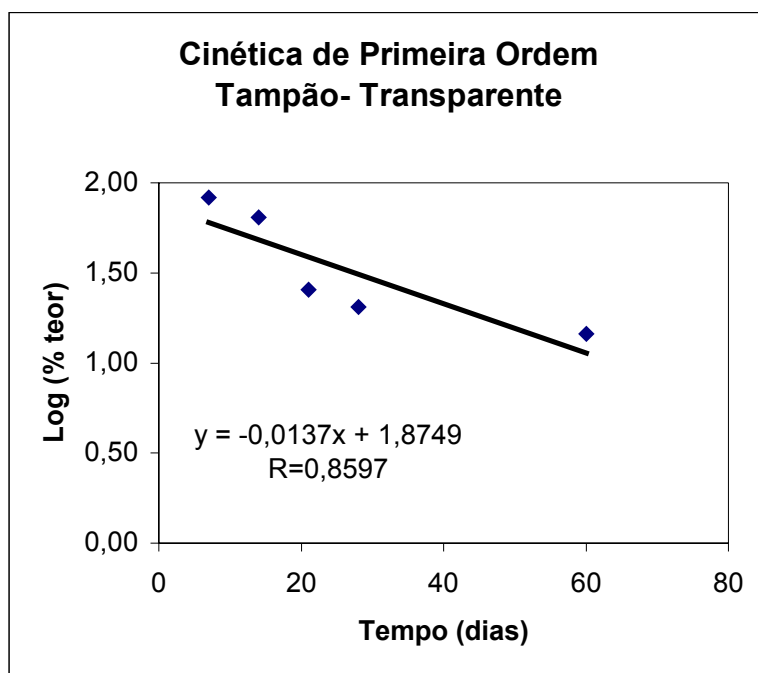


Figura 26- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

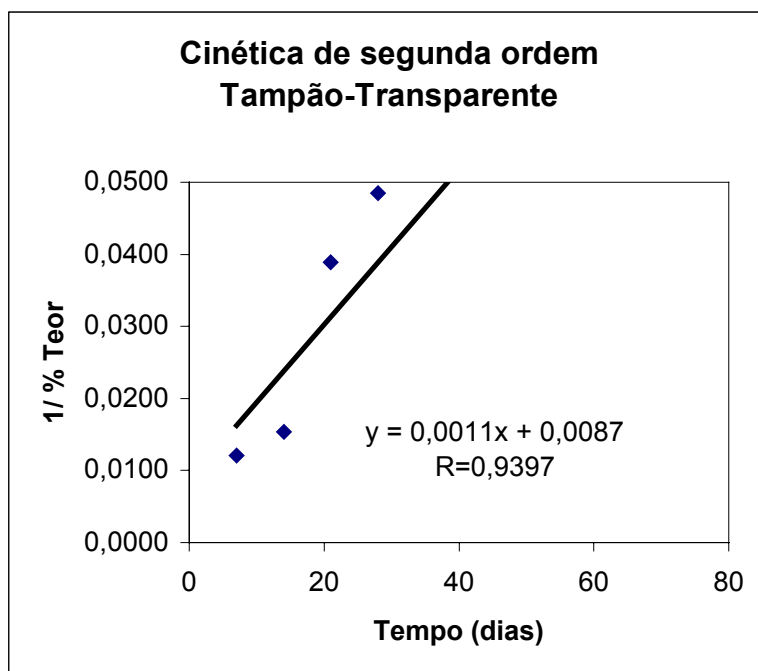


Figura 27- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

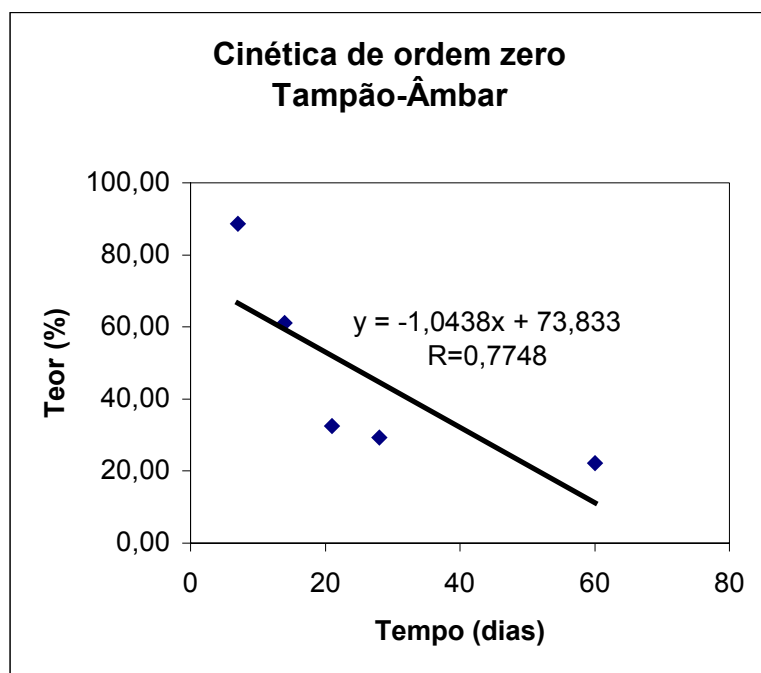


Figura 28- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

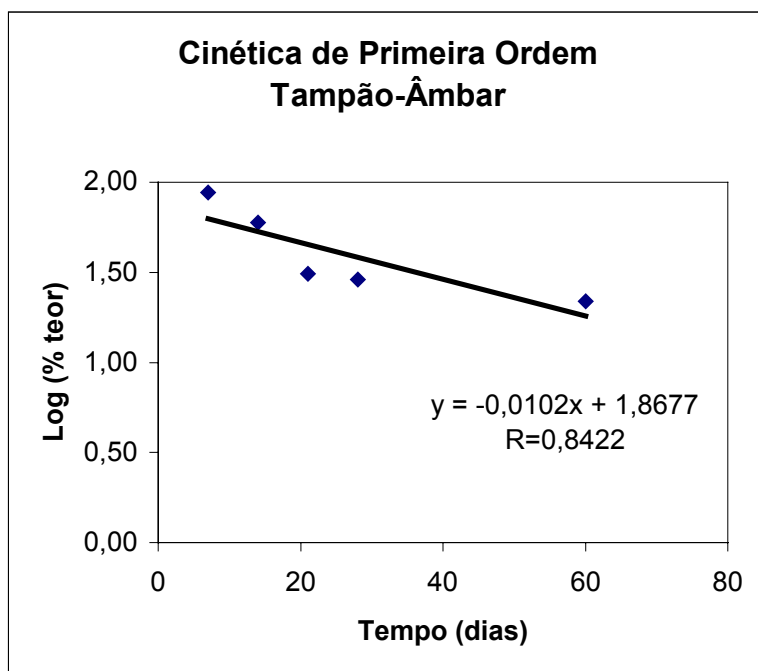


Figura 29- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

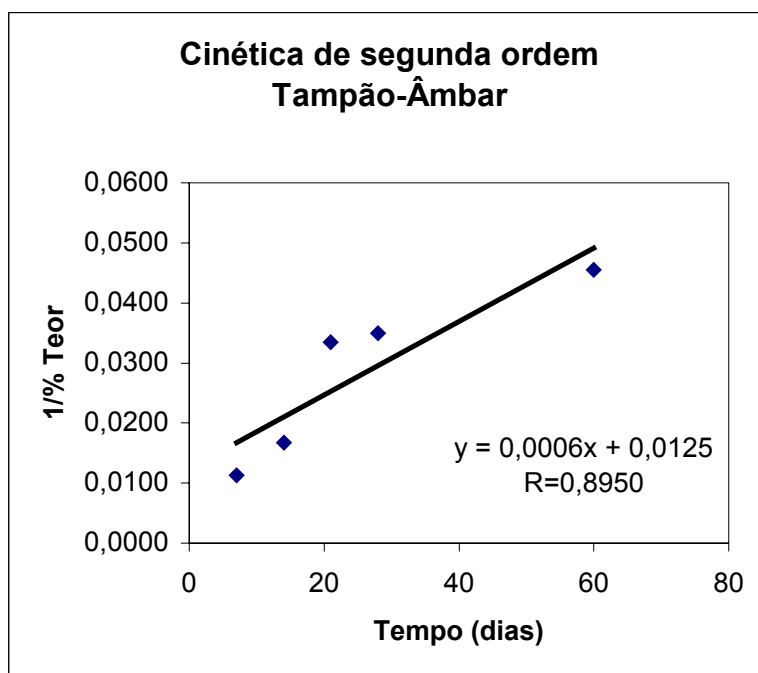


Figura 30- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

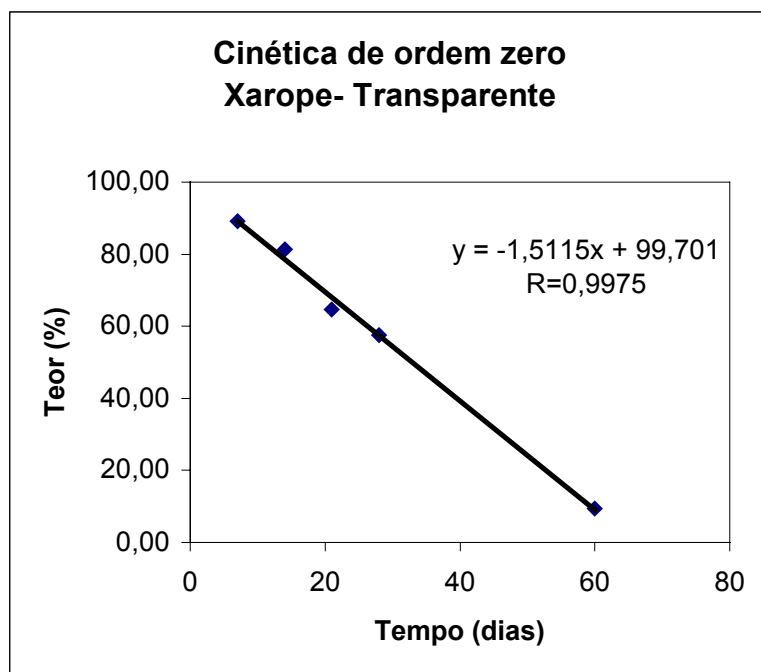


Figura 31- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

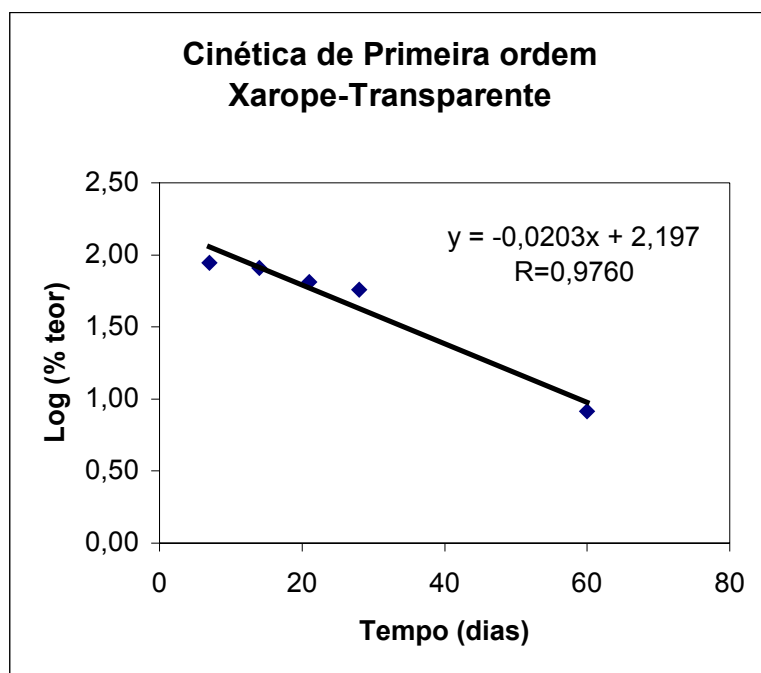


Figura 32- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

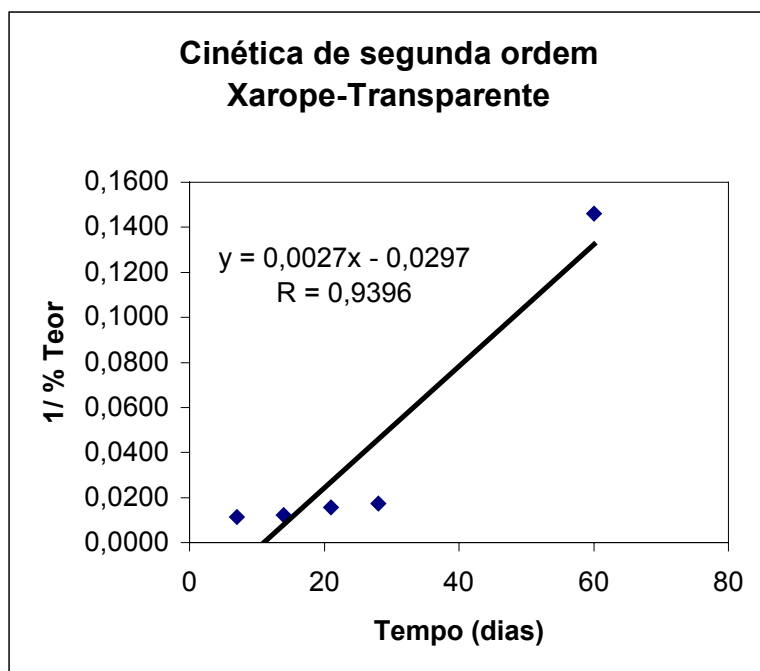


Figura 33- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos transparentes a partir dos estudos de fotoestabilidade.

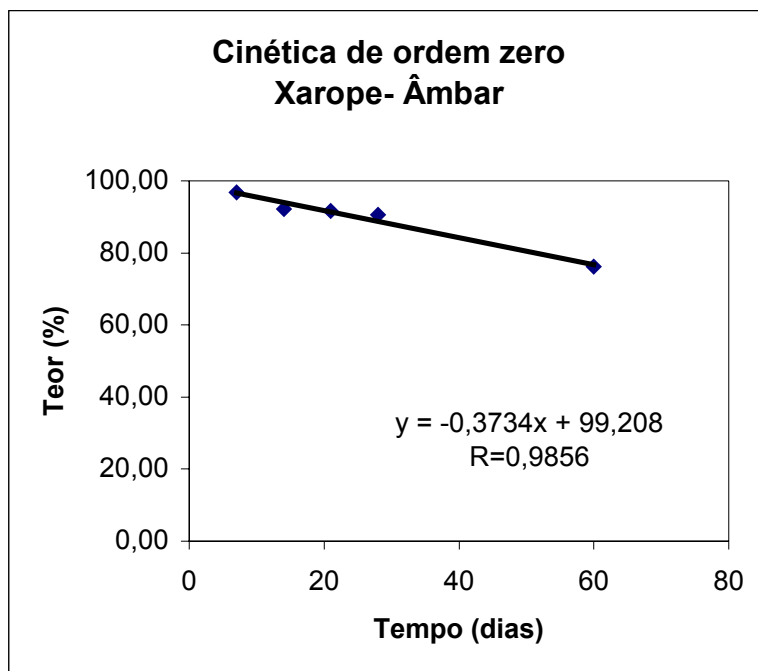


Figura 34- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

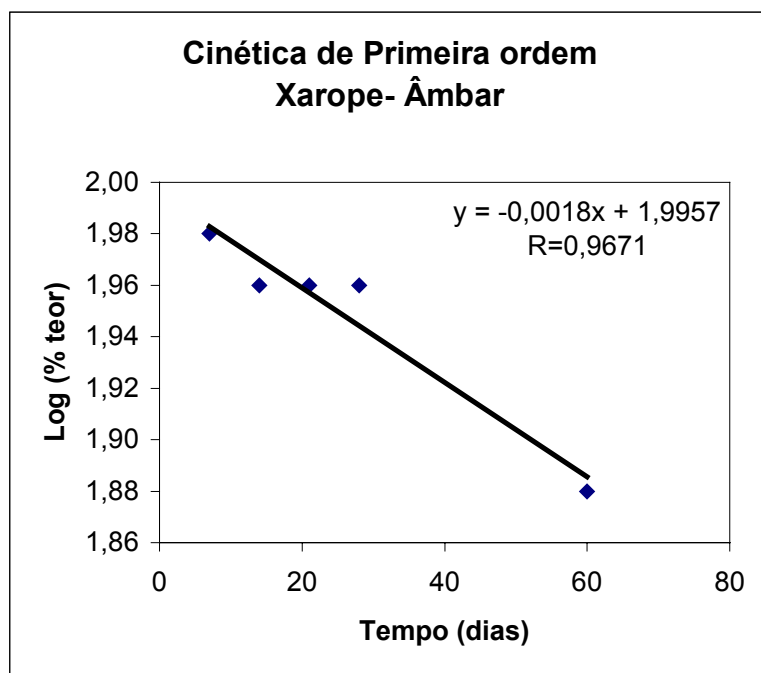


Figura 35- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

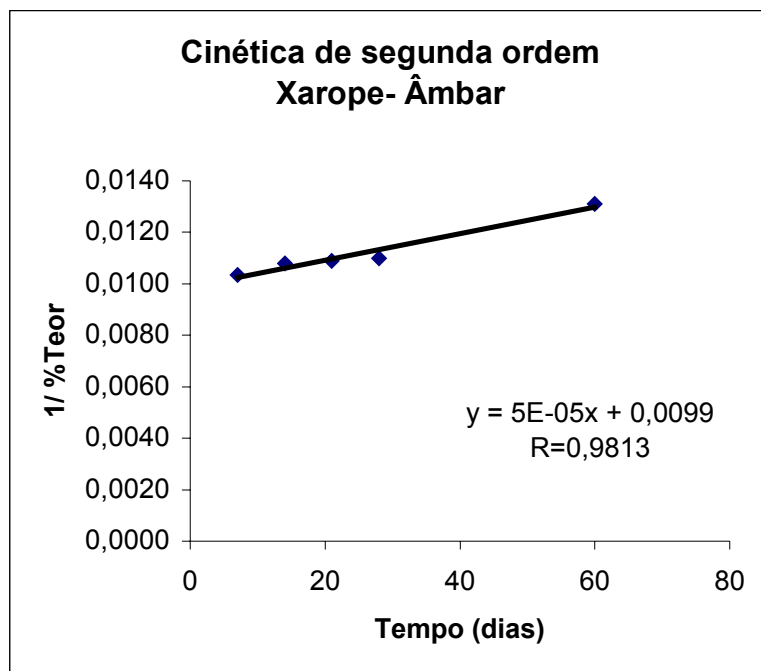


Figura 36- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope em frascos âmbar a partir dos estudos de fotoestabilidade.

Analisando-se os valores de estabilidade, foi possível determinar o $T_{90\%}$, tempo em que 90% do fármaco ainda permanecem presentes nas formulações. Tal informação é importante na previsão da vida útil das preparações. Os resultados obtidos estão citados na Tabela 18.

TABELA 18- Determinação do $T_{90\%}$ a partir dos dados da fotoestabilidade.

Veículo/Frasco	Ordem de Reação	Constante de Degradação	$T_{90\%}$ (Dias)
Água/ Transparente	2	0,0003	3,7
Água/Âmbar	2	0,0005	2,2
Tampão/Transparente	2	0,0011	1,0
Tampão/Âmbar	2	0,0006	1,85
Xarope/ Transparente	0	1,5115	6,6
Xarope/Âmbar	2	0,00005	22,2

As preparações líquidas armazenadas em frascos de vidro âmbar apresentaram um maior $T_{90\%}$, aproximadamente, 22 dias para o xarope. Dessa forma, a proteção das preparações líquidas com frascos âmbar confirma-se, como forma de implementação da estabilidade do fármaco frente à luz (PILATTI et al, 1999).

5.2.2. Termoestabilidade

De acordo com o protocolo descrito no item 4.8.2, as amostras foram expostas a três temperaturas diferentes, 4°C, 25°C e 45°C, sendo as análises realizadas durante os três meses do estudo acelerado de estabilidade (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; BOULTON et al, 1994).

A Tabela 19 relaciona os valores de teor de princípio ativo encontrados no estudo de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

TABELA 19- Teor de princípio ativo expresso em porcentagem (%) das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Veículo	Temperatura*	t=0	t=7	t=14	t=21	t=28	t=60	t=90
Água	4° C	100	79,83±11,1	82,3±3,36	82,2±9,21	82,2 ± 9,57	78,6 ± 7,07	78,7±7,29
	25° C	100	60,8 ±3,72	56,6±2,42	50,0±4,85	48,3 ±1,50	19,0 ±4,51	1,62±2,81
	45° C	100	68,7±1,21	66,6±0,29	65,1±5,53	64,2 ± 3,22	63,7 ± 6,90	3,0 ± 5,19
Tampão de ácido cítrico	4° C	100	110, 5± 1,4	106,6±3,9	97,8±2,75	97,7 ± 1,40	97,8 ± 1,57	98,3±0,11
	25° C	100	100,7±4,59	97,3±4,90	98,4 ± 2,7	86,3 ± 4,68	69,5 ± 4,58	51,9±6,88
	45° C	100	94,3±0,80	94,7 ± 0,90	90,1±1,21	80,3 ± 3,65	78,0 ± 6,93	55,7±8,81
Xarope	4° C	100	98,3 ± 7,68	99,7±2,12	97,5±0,25	97,6 ± 0,17	97,6± 1,41	94,0±11,5
	25° C	100	99,4 ± 3,63	94,7 ± 4,46	93,3±8,28	93,2 ± 8,57	91,1 ± 3,80	72,5±12,0
	45° C	100	96,5 ± 5,84	93,3 ± 1,11	88,1±16,4	82,4 ± 27,8	79,2 ± 14,9	22,8 ± 9,5

*n=3

A preparação com água apresentou valores do teor de princípio ativo abaixo dos limites estabelecidos como parâmetros, entre 90-110%, em conformidade com os resultados obtidos por Boulton e cols, 1994. Sugere-se que o meio aquoso favorece os processos de ciclização e hidrólise, possibilitando-se inferir que a redução do princípio ativo, durante o período avaliado e nas três temperaturas propostas, é decorrente das reações citadas (STANISZ, 2003).

A avaliação do tampão de ácido cítrico e do xarope a 4°C mostrou, respectivamente, a manutenção dos valores do fármaco nas formulações na ordem de 98,3% e 94% em 90 dias. Estima-se que o armazenamento das preparações líquidas em temperaturas reduzidas pode retardar a velocidade de reação, evitando desta forma a presença de produtos indesejáveis, mantendo-se o fármaco ativo em tempo considerável nas condições desejadas.

As preparações avaliadas em 25°C e 45°C demonstraram um comportamento semelhante, com redução do princípio ativo no primeiro mês de análise (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; BOULTON et al, 1994).

As Figuras 37, 38 e 39 representam as curvas de degradação do fármaco obtidas no estudo de termoestabilidade.

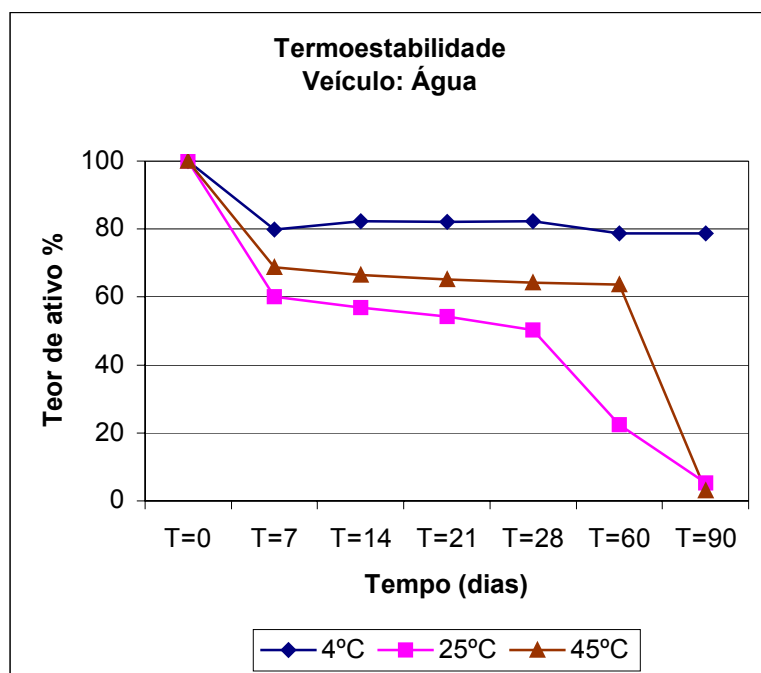


FIGURA 37- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo água.

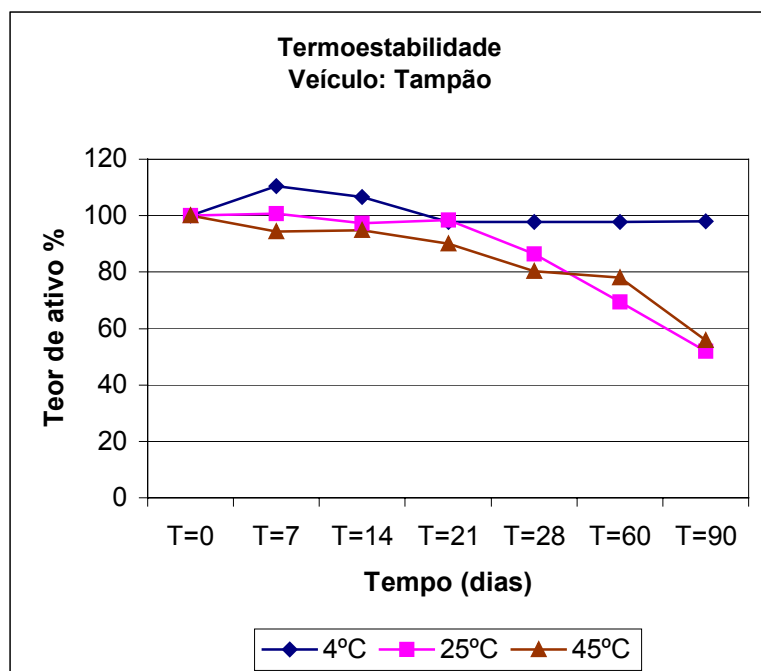


FIGURA 38- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo tampão de ácido cítrico.

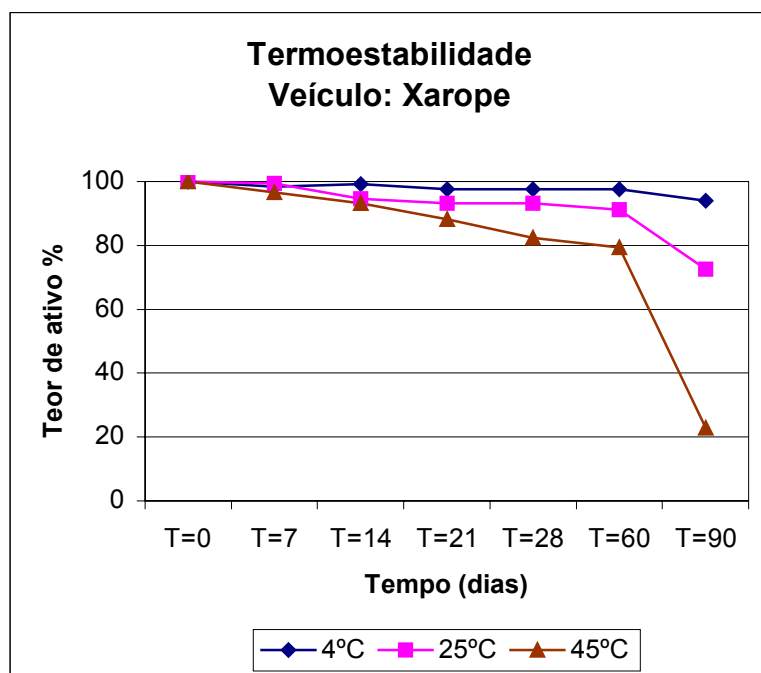


FIGURA 39- Gráfico do teor de princípio ativo das análises de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril com veículo xarope.

Através dos resultados da termoestabilidade, foi possível definir os parâmetros de cinética de degradação, apresentados na Tabela 20.

TABELA 20- Ordens de reação e constantes de degradação do estudo de termoestabilidade das preparações líquidas de maleato de enalapril.

Veículo/Temperatura	r₀	r₁	r₂	k₀	k₁	k₂
Água/4° C	0,7050	0,7100	0,7096	0,0397	0,0008	0,000007
Água/25° C	0,9962	0,9508	0,8477	0,7368	0,0080	0,0064
Água/45° C	0,8491	0,8287	0,8194	0,6816	0,0062	0,0033
Tampão/ 4° C	0,6187	0,6363	0,6327	0,1099	0,0002	0,00001
Tampão/ 25° C	0,9908	0,9898	0,9819	0,6060	0,0015	0,0001
Tampão/ 45° C	0,9547	0,9511	0,9738	0,4398	0,0011	0,00008
Xarope/4° C	0,7870	0,8178	0,8391	0,7924	0,0003	0,000009
Xarope/25° C	0,9200	0,9092	0,9021	0,2689	0,0006	0,00004
Xarope/45° C	0,9173	0,8839	0,8492	0,7850	0,0029	0,0004

Pela análise dos dados de termoestabilidade, verificou-se que a zero ordem foi a predominante nestas condições. Através da quantificação do teor de princípio ativo nas formulações, sugere-se que a degradação do maleato de enalapril frente à temperatura caracteriza-se pelo fornecimento de energia inerente as temperaturas de 25°C e 45°C, o que favorece a ocorrência de reações químicas (LIN et al, 2002; BOULTON et al, 1994).

As Figuras 40 a 66, apresentam os gráficos com os valores das variáveis da cinética de degradação.

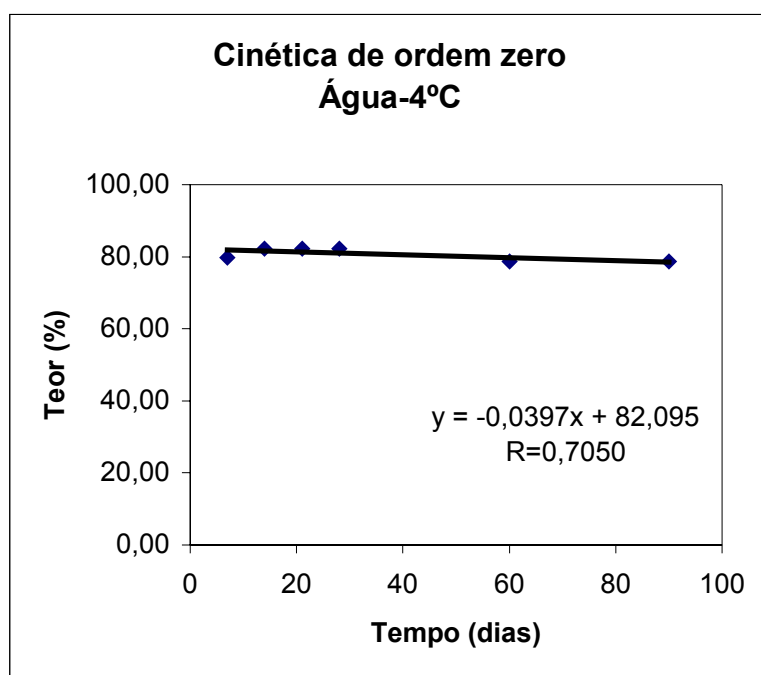


FIGURA 40- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

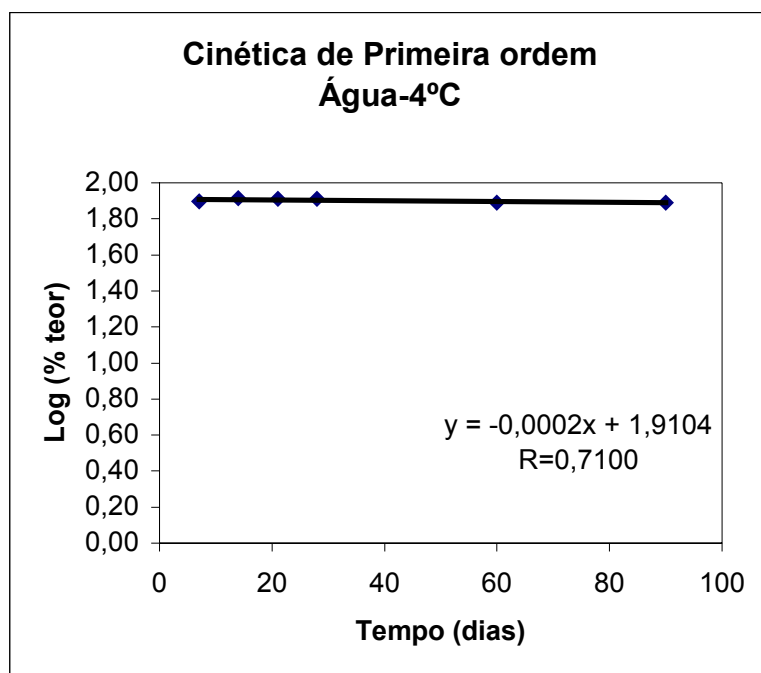


FIGURA 41- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

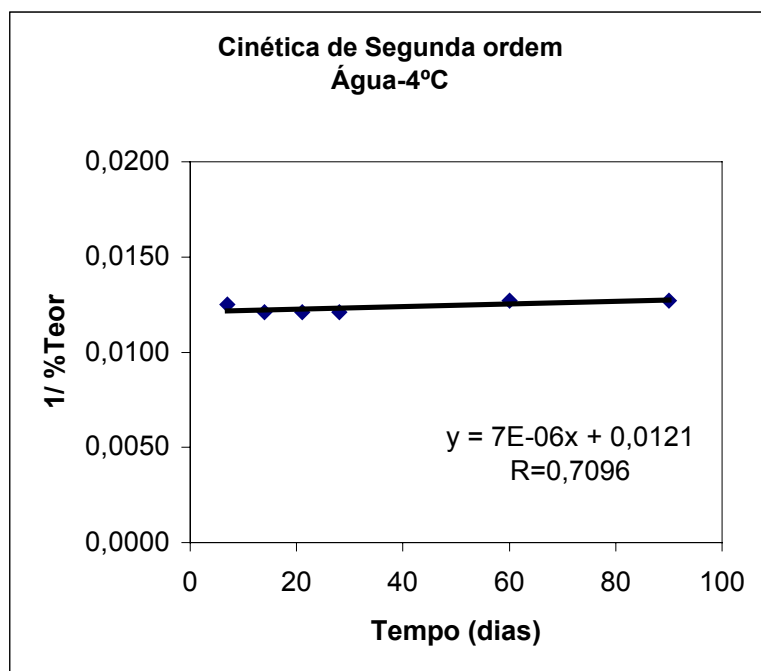


FIGURA 42- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

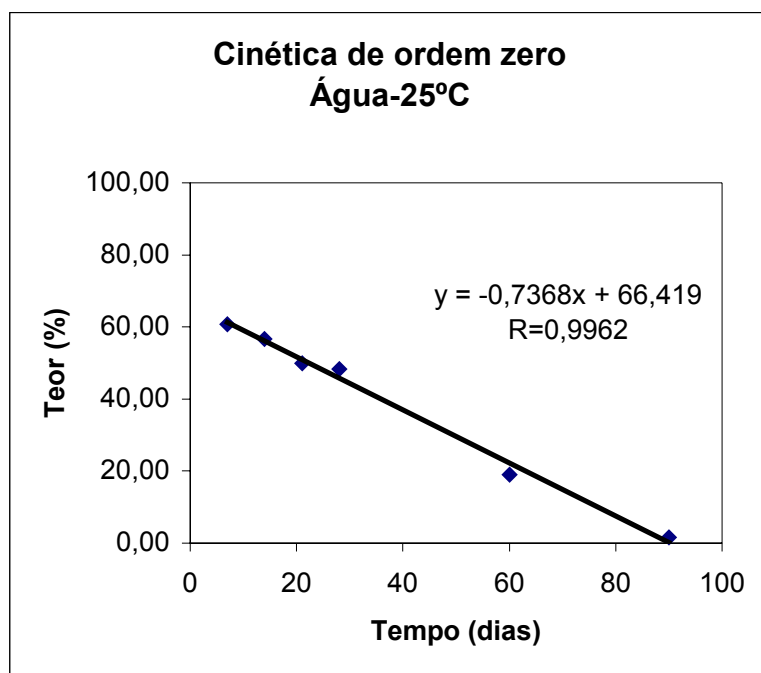


FIGURA 43- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

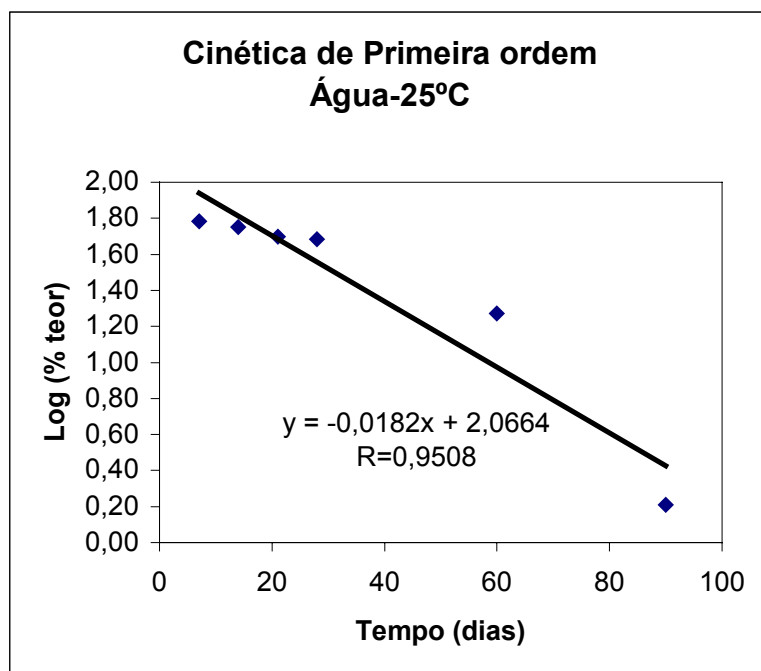


FIGURA 44- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

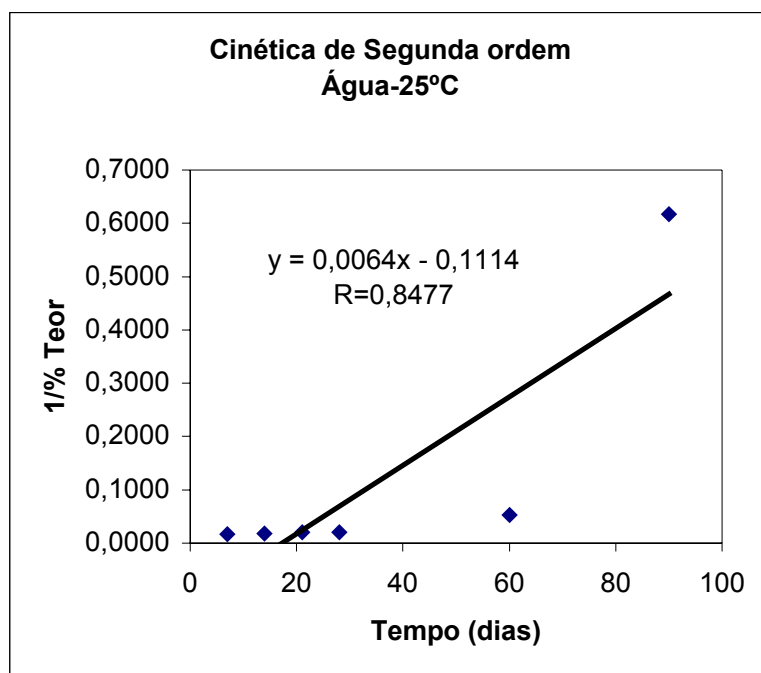


FIGURA 45- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

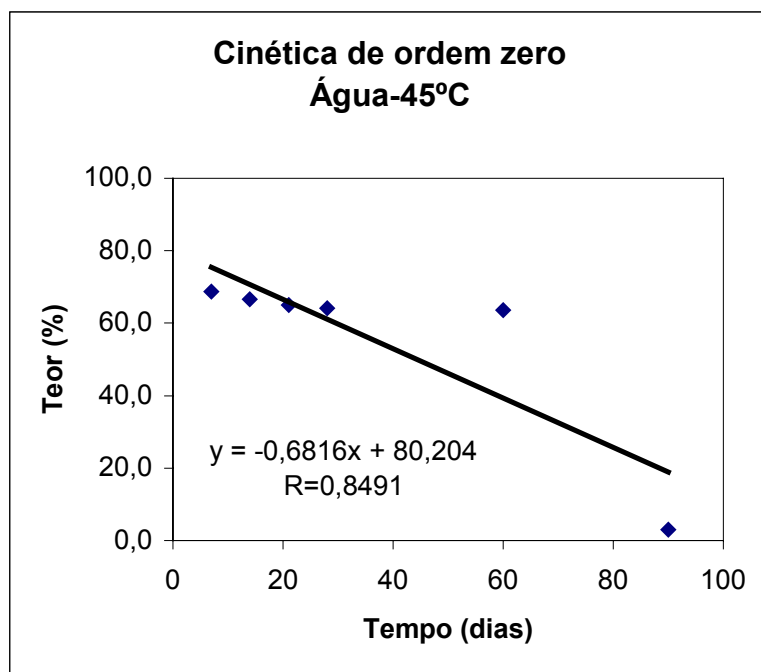


FIGURA 46- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

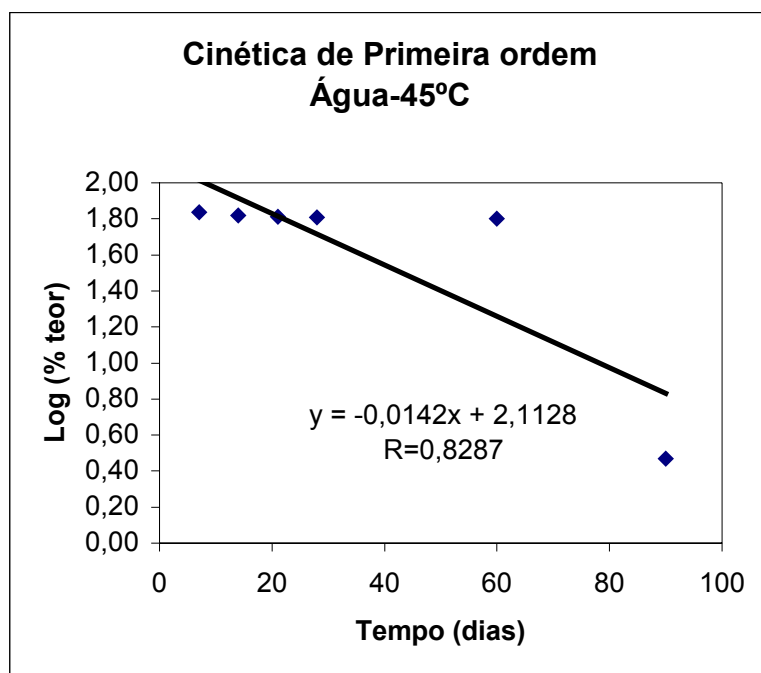


FIGURA 47- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

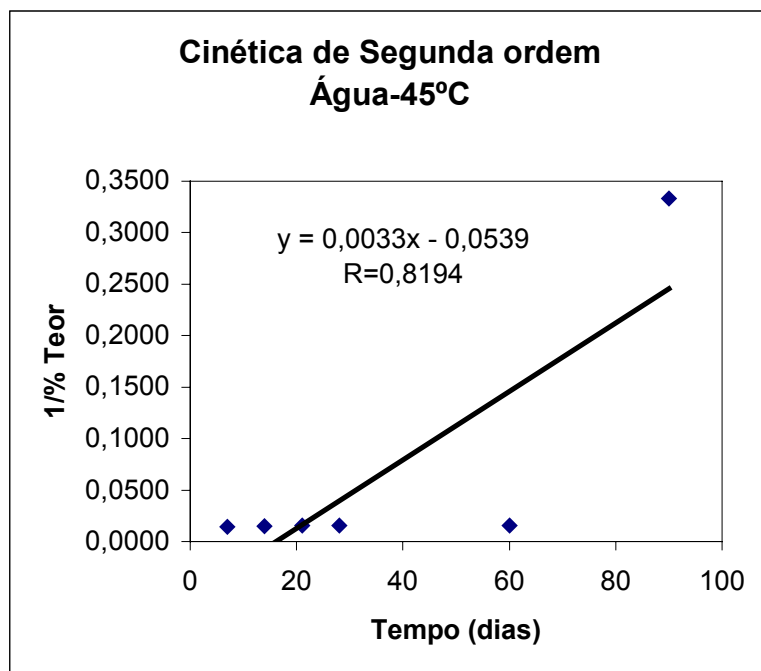


FIGURA 48- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo água na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

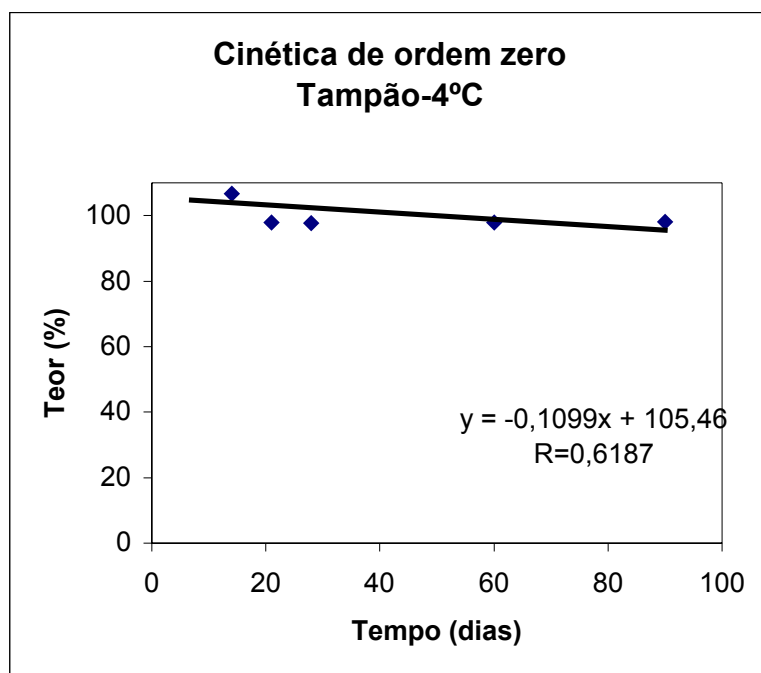


FIGURA 49- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

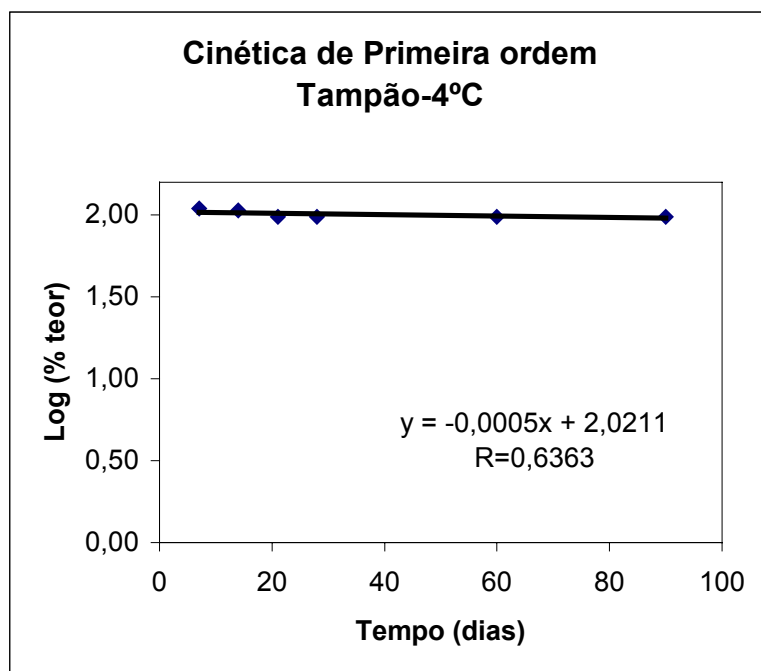


FIGURA 50- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

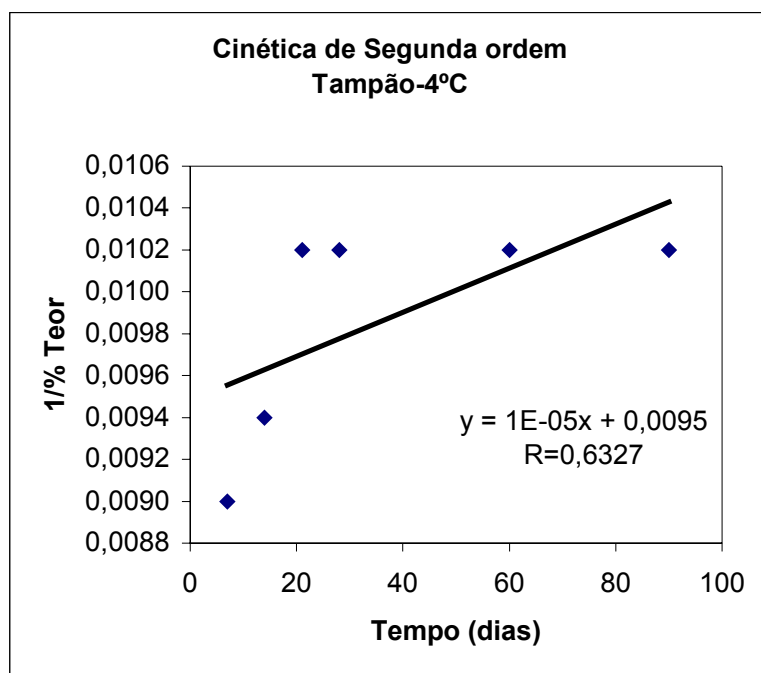


FIGURA 51- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

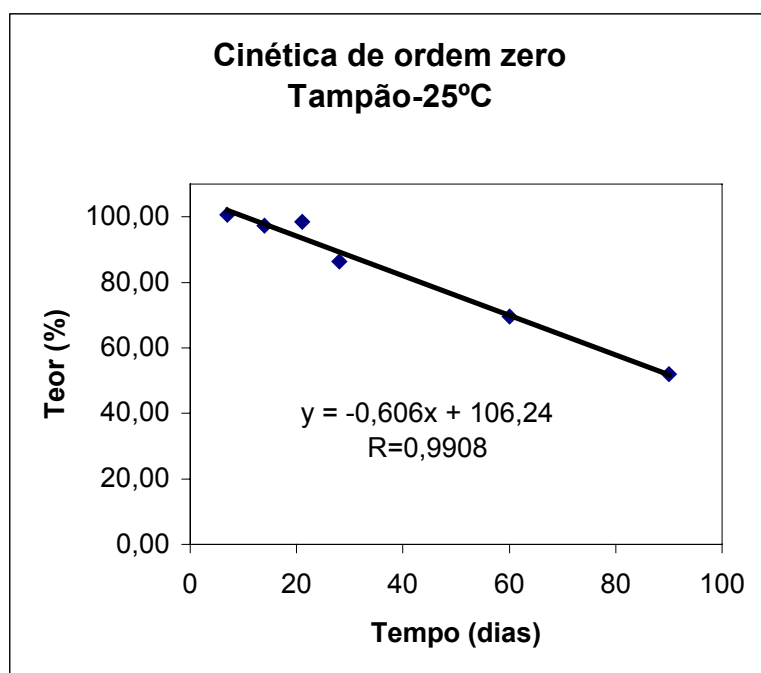


FIGURA 52- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

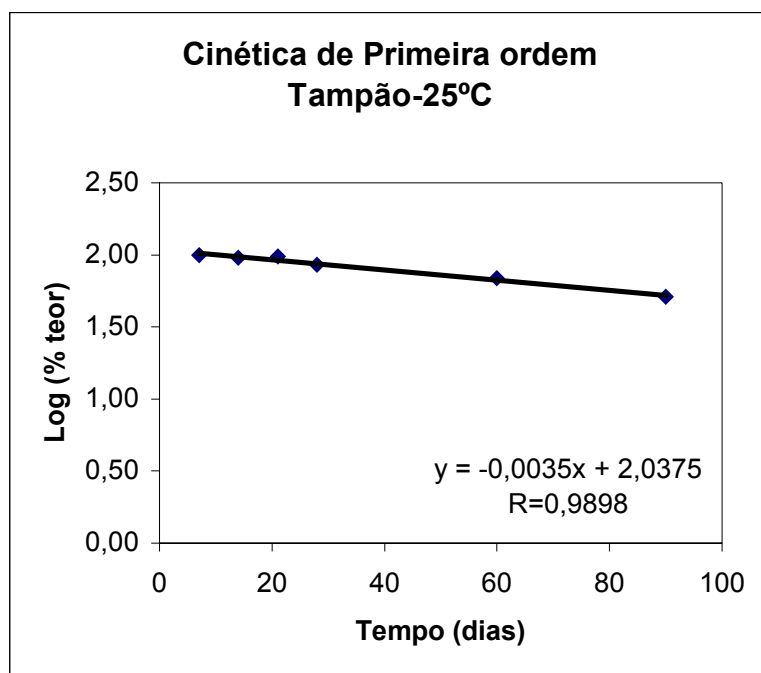


FIGURA 53- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

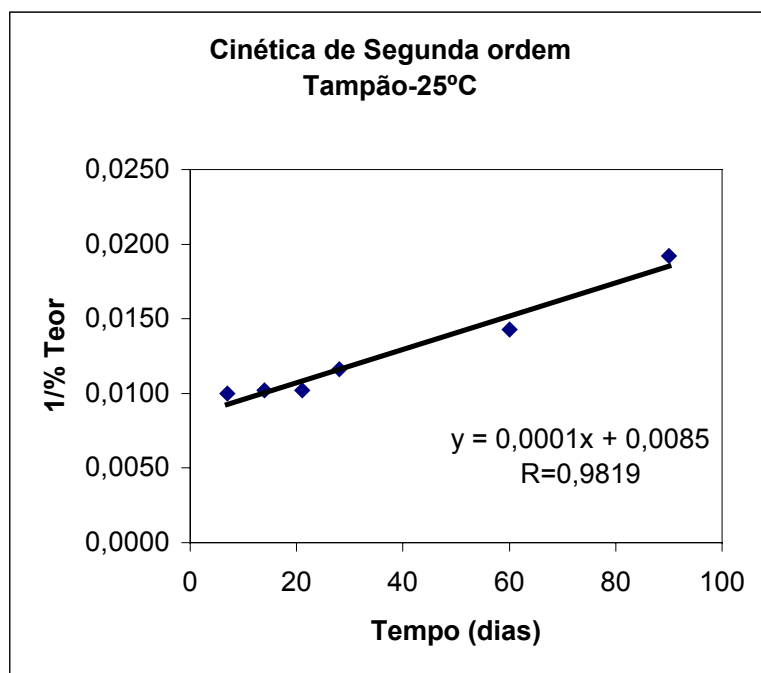


FIGURA 54- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

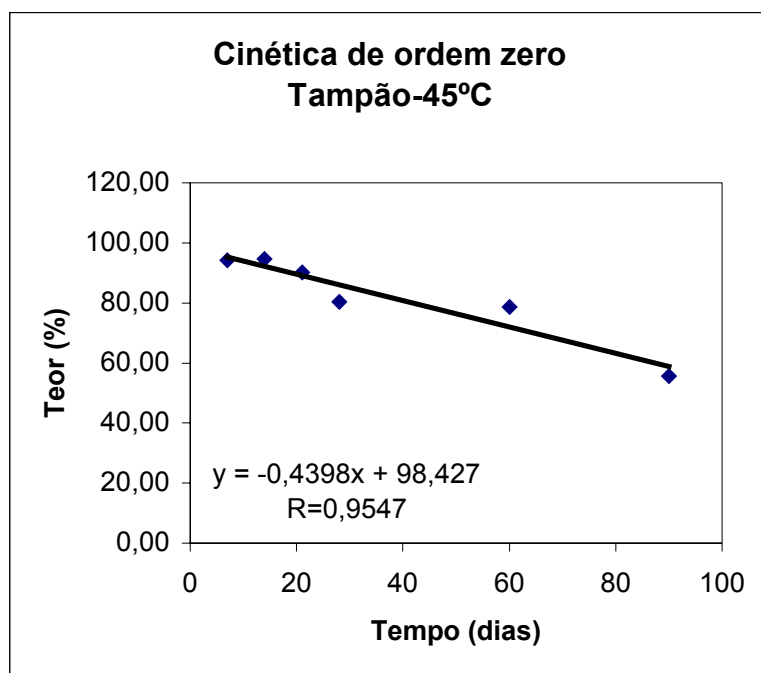


FIGURA 55- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

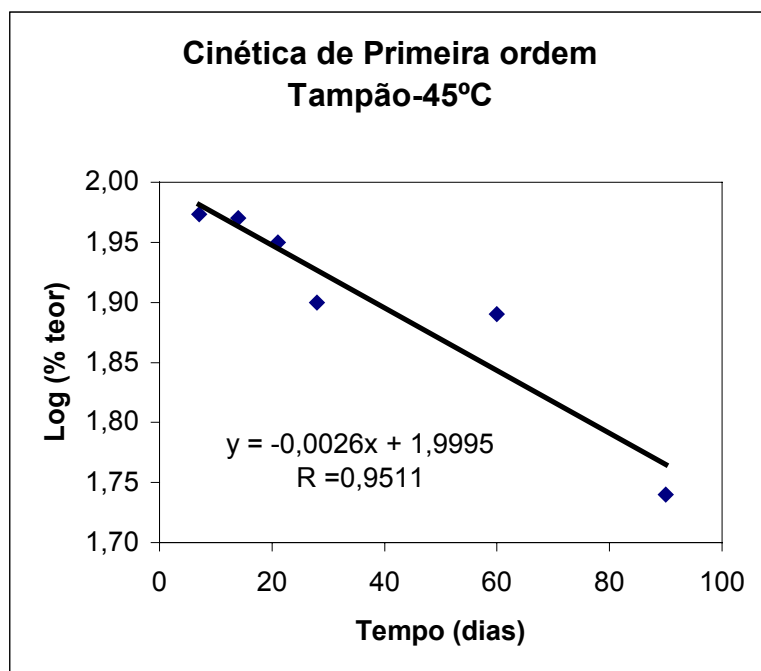


FIGURA 56- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

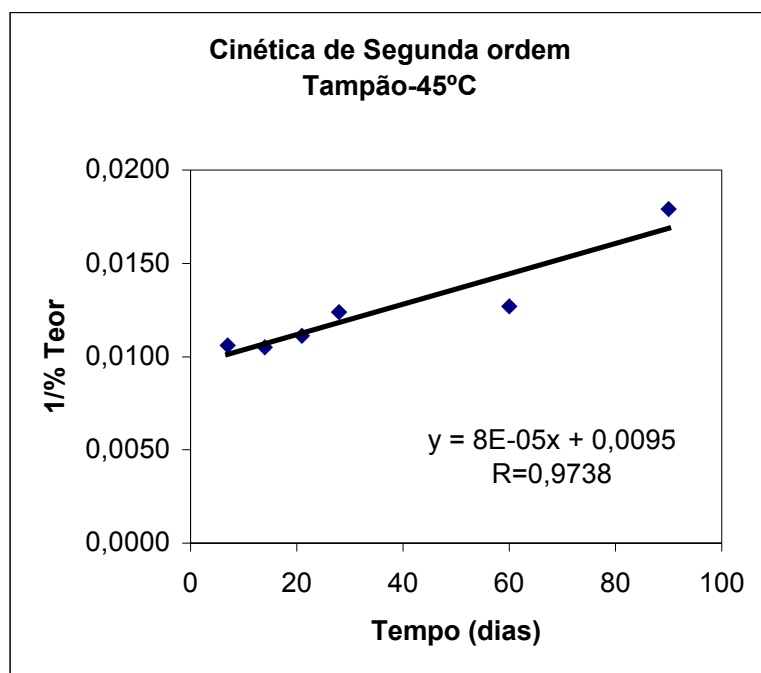


FIGURA 57- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo tampão de ácido cítrico na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

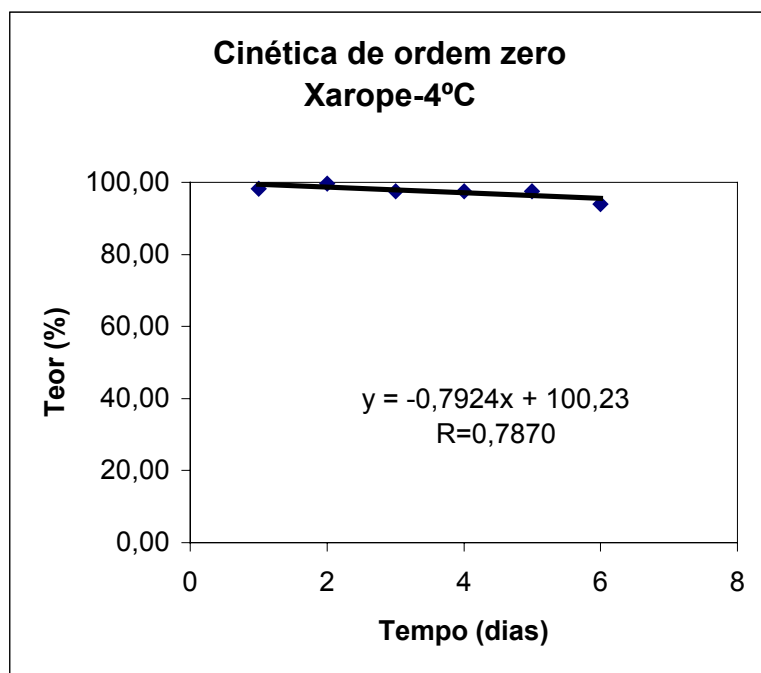


FIGURA 58- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

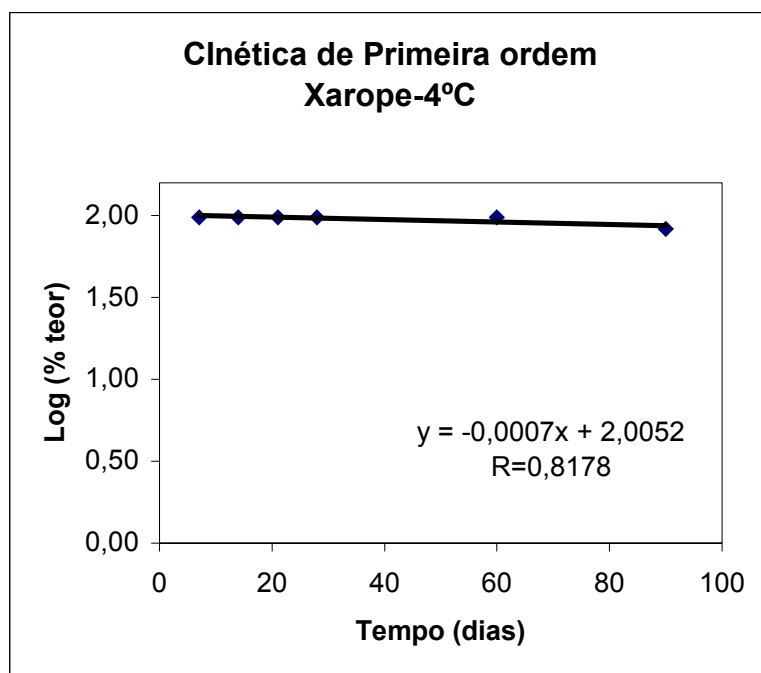


FIGURA 59- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade.

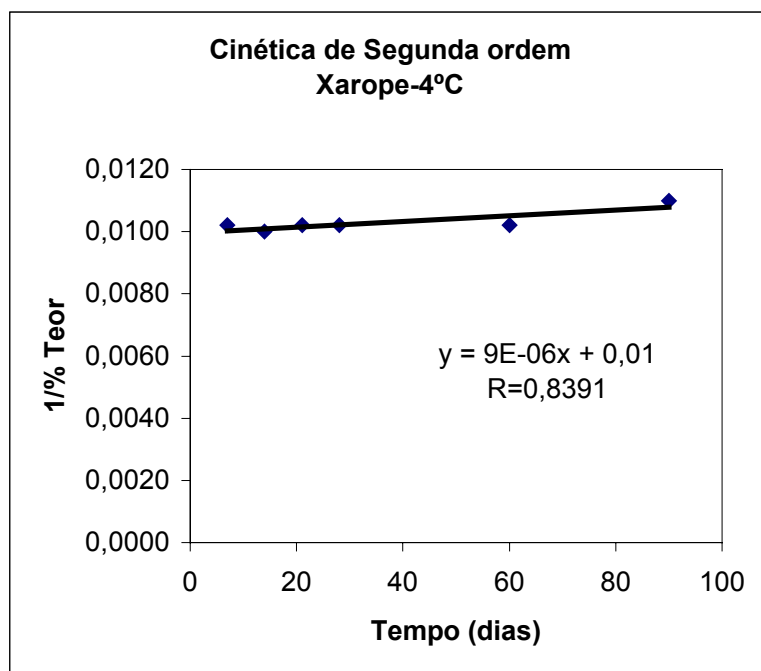


FIGURA 60- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 4°C a partir dos estudos de termoestabilidade

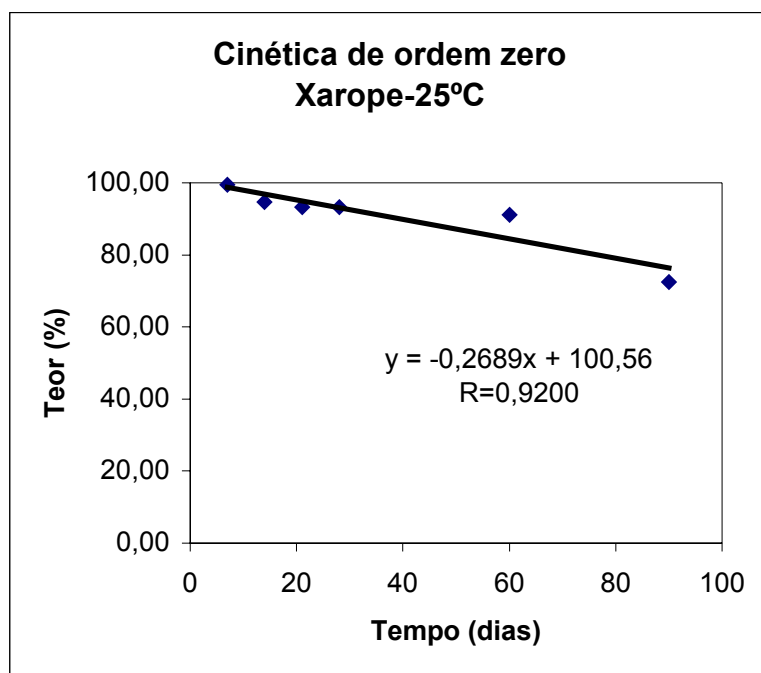


FIGURA 61- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade

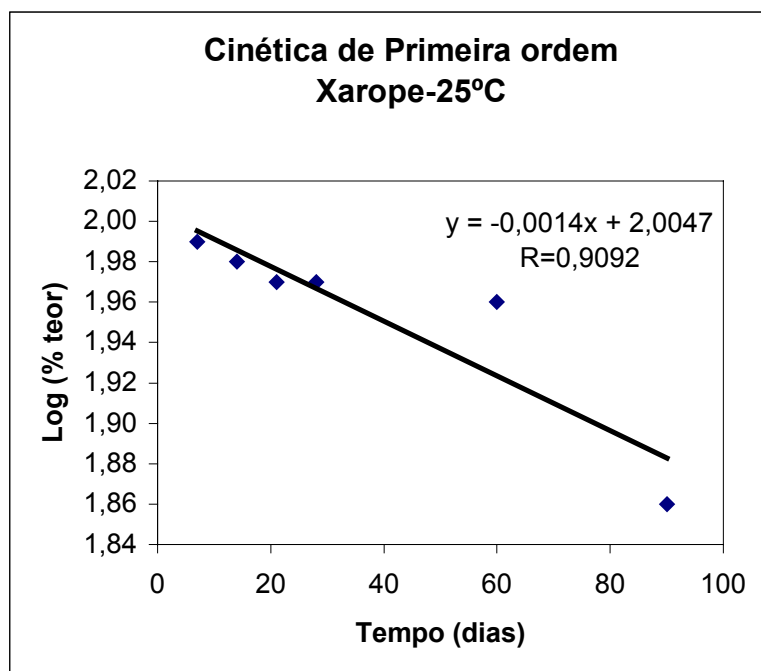


FIGURA 62- Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade

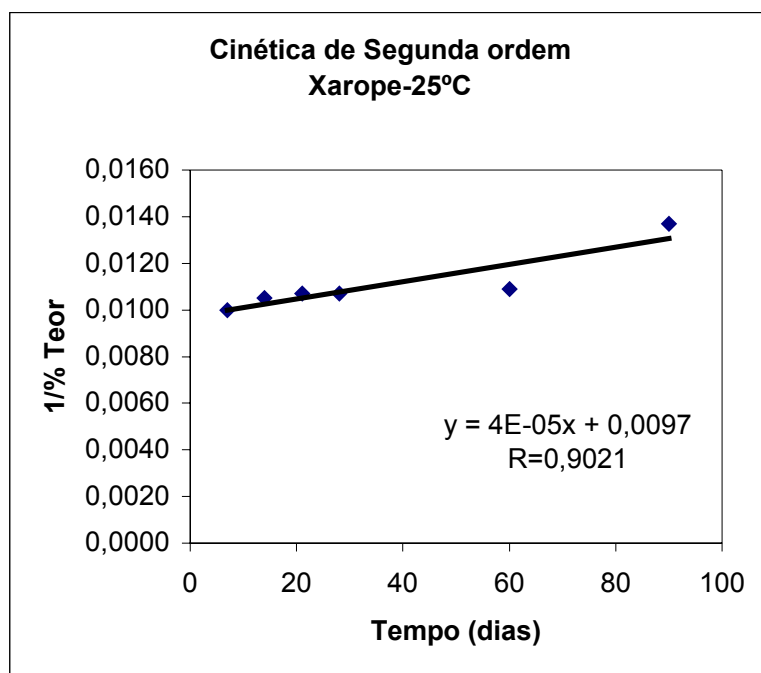


FIGURA 63- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 25°C a partir dos estudos de termoestabilidade

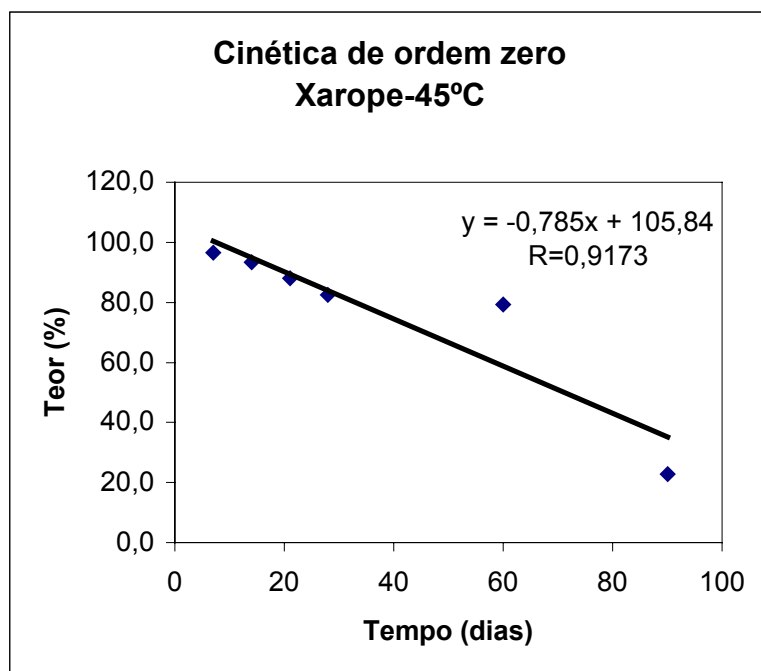


FIGURA 64- Determinação da ordem zero de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade

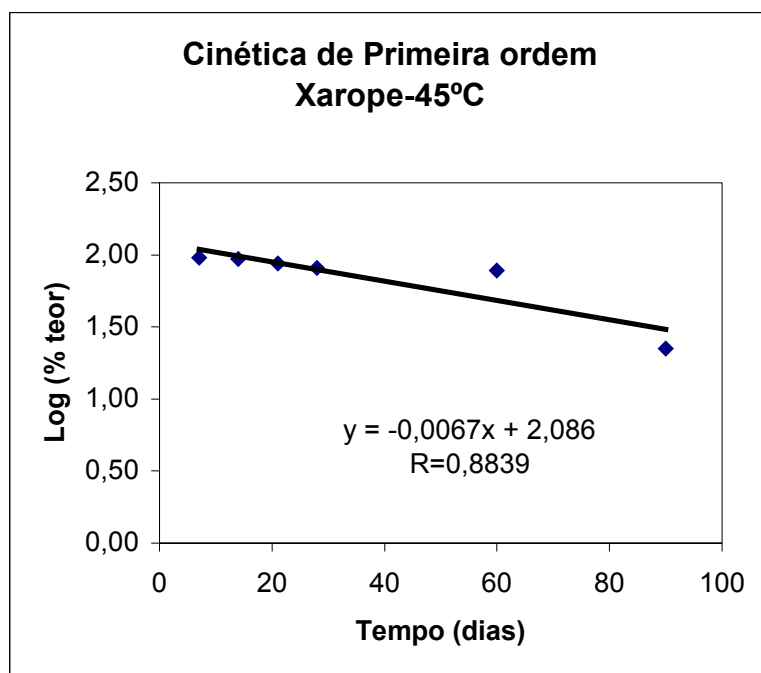


FIGURA 65-Determinação da primeira ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade

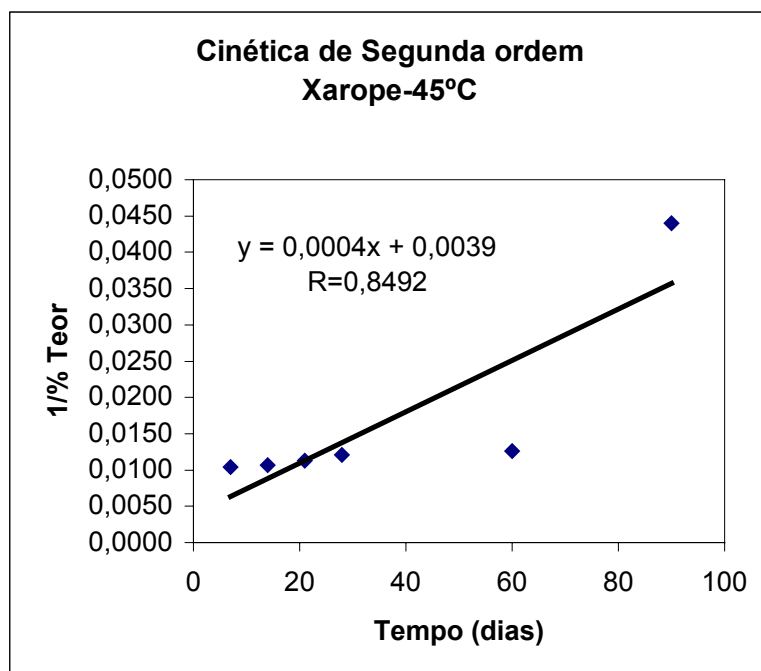


FIGURA 66- Determinação da segunda ordem de reação das preparações líquidas de maleato de enalapril no veículo xarope na temperatura de 45°C a partir dos estudos de termoestabilidade

Pelos resultados de termoestabilidade, foi determinado o prazo de vida útil das preparações avaliadas ou $T_{90\%}$. Os valores estão apresentados na Tabela 21.

TABELA 21- Valores utilizados para determinação do $T_{90\%}$ a partir dos dados de termoestabilidade.

Veículo/Temperaturas	Ordem de Reação	Constante de Degradação	$T_{90\%}$ (Dias)
Água/ 4° C	1	0,0008	132,5
Água/25° C	0	0,7368	13,6
Água/45° C	0	0,0002	14,1
Tampão/4° C	1	0,00002	530
Tampão/25° C	0	0,6060	16,6
Tampão/45° C	0	0,4398	21,0
Xarope/ 4° C	2	0,0000009	125,0
Xarope/25° C	0	0,2689	36,9
Xarope/45° C	0	0,7850	12,0

De acordo com os dados da Tabela 21, as preparações armazenadas a 4°C apresentaram um maior $T_{90\%}$, acima de 120 dias. As preparações estocadas a 25°C e 45°C mostraram um $T_{90\%}$ próximo de 15 dias para as formulações com água e tampão. Para o veículo xaroposo, estima-se um valor próximo de 40 dias. Tais resultados são concordantes com os avaliados por Nahata, Morosco, Hipple em 1998, em que a utilização de xarope de maleato de enalapril e a solução de tampão de ácido cítrico favoreceram a manutenção do teor de fármaco sob as condições experimentais de armazenamento.

5.6. Estudo de casos clínicos após a administração das preparações líquidas orais

O xarope de maleato de enalapril de 1 mg/mL foi adotado para a realização da pesquisa com os pacientes pediátricos. A escolha desta preparação baseou-se no maior tempo de vida útil estabelecido nos estudos de fotoestabilidade, pelo resultado adequado no ensaio de termoestabilidade e por ter demonstrado qualidade microbiológica satisfatória. Soma-se a isso a presença de sabor adocicado que facilita a adesão por parte dos pacientes pediátricos (VILA JATO, 1997; LE HIR, 1995).

Foram realizados estudos de caso, em que foi avaliada a evolução do quadro clínico dos pacientes. Os critérios de inclusão adotados para a avaliação consideraram crianças com ausência de comprometimentos renais, por apresentar excreção neste órgão; e hepáticos, onde ocorre o seu metabolismo. A amostra foi constituída de três pacientes, dois do sexo masculino e um do sexo feminino, internados no HIJG no período de março a abril de 2004. A faixa etária média foi de 3 a 4 meses, todas apresentando cardiopatia congênita congestiva, com ICC como principal consequência (NAHATA; MOROSCO; HIPPLE, 1998; NAKAMURA et al, 1994).

O xarope foi administrado às crianças, não tendo sido observada qualquer manifestação clínica, como alteração de paladar, dor abdominal e de cabeça, fraqueza ou rejeição após a utilização do medicamento (WONG, 1999).

5.7. Parâmetros Clínicos

A avaliação clínica compreendeu um período de cinco dias de administração da formulação. As coletas para os exames bioquímicos foram realizadas

no primeiro e último dia de tratamento. As avaliações de temperatura, peso, frequência cardíaca e respiratória, fazem parte da rotina diária da equipe médica.

5.7.1. Parâmetros Físicos

Todos os pacientes apresentaram temperatura na ordem de 37°C, descaracterizando a presença de comprometimentos secundários responsáveis por alterações na temperatura. Com isso, é possível sugerir que este fator não é influenciado pela utilização dos inibidores da ECA (HARDMAN, 2003).

A avaliação do peso está diretamente relacionada com a dose de medicamento a ser administrado aos pacientes pediátricos. Por ser um período de desenvolvimento ativo, a posologia torna-se variável. Durante o período de avaliação, foi observado o desenvolvimento das crianças através do peso, resultados expressos na Tabela 22 (WONG, 1999).

TABELA 22- Peso das crianças durante o tratamento com xarope de maleato de enalapril 1 mg/mL.

Paciente	Peso (kg)	
	Início	Final
1	6,7	7,1
2	5,3	5,7
3	4,0	4,3

Foi verificada nos pacientes uma elevação do peso. Sugere-se que o aumento ocorreu devido à melhora dos sintomas da doença, associado à internação e aos cuidados da equipe hospitalar. Os problemas cardíacos induzem um crescimento lento das crianças com redução do peso, pois a incapacidade de bombeamento do coração para preencher as necessidades metabólicas do organismo faz com que não se tenham condições para a manutenção das funções fisiológicas. Muitas crianças são diagnosticadas com ICC por apresentar cansaço ao alimentar-se. Com o início da

terapêutica, este fator foi amenizado e as crianças avaliadas voltaram a ingerir alimentos normalmente (ROSS, 2001; LEITCH, 2000; LEVERSHA et al, 1994).

As frequências cardíacas e respiratórias foram avaliadas e os resultados obtidos estão expressos na Tabela 23.

TABELA 23- Frequência cardíaca e respiratória dos pacientes avaliados.

Paciente	Frequência cardíaca (bpm*)		Frequência respiratória (ipm**)	
	Início	Final	Início	Final
1	176	153	33	28
2	180	110	30	28
3	136	130	32	27

* Batimentos por minuto/ ** Inspirações por minuto

A frequência cardíaca aumentada é característica desta moléstia. A diminuição dos valores apresentados na Tabela 23 aponta para a melhora do quadro clínico dos pacientes, sem a ocorrência de um efeito de redução acentuado que pudesse ser associado à hipotensão. Devido ao fato de inibir o sistema renina-angiotensina, este fármaco é um potente vasodilatador, que diminui o débito cardíaco com diminuição da pressão sanguínea, observado pela frequência cardíaca (RHEUBAN et al, 1990; ERONEN; PESONEN; WALLGREN, 1991).

5.7.2. Parâmetros Laboratoriais

Clinicamente, nenhum dos lactentes envolvidos neste estudo apresentou tosse seca, comprometimentos renais e hepáticos, provenientes da utilização do xarope de maleato de enalapril. A uréia e a creatinina são fatores que auxiliam a verificação da função renal, fator relevante, pois o maleato de enalapril relata excreção renal. A Tabela 24 expressa os valores da avaliação da função renal, através da uréia e creatinina.

TABELA 24- Avaliação da função renal dos pacientes avaliados.

Paciente	Uréia (mg/dL)		Creatinina (mg/dL)	
	Início	Final	Início	Final
1	31	25	0,35	0,50
2	42	33	0,57	0,63
3	31	24	0,32	0,56

De acordo com os resultados obtidos, foi percebida uma diminuição da concentração de uréia no sangue dos pacientes. Os valores normais para crianças devem estar na faixa de 15 a 40 mg/dL de uréia. Para a creatinina, a faixa referencial está entre 0,4 a 1,3 mg/dL. Com a terapêutica proposta, foi percebida a obtenção de valores adequados para a função renal. Estes resultados foram semelhantes aos encontrados por Frenneaux e cols em 1989, em que foi observada uma redução de uréia, após terapia com o inibidor da ECA e com aqueles obtidos por Lloyd e cols, em 1989, na avaliação de creatinina. É possível sugerir que o enalapril não causou alteração com comprometimentos à filtração glomerular destes marcadores de função renal, mesmo apresentando excreção renal.

A redução do débito cardíaco faz com que os rins respondam com aumento do volume intravascular pela retenção de água e sódio. A atuação do enalapril ao nível de sistema renina-angiotensina influencia a absorção de sódio e potássio no sistema renal, não retendo fluido, atuando como um fraco diurético e poupador de potássio. Na Tabela 25, estão expressos os valores encontrados para esta avaliação.

TABELA 25- Avaliação da concentração de eletrólitos sangüíneos.

Paciente	Sódio (mEq/L)		Potássio (mEq/L)	
	Início	Final	Início	Final
1	137	129	3,7	4,3
2	131	133	4,4	4,6
3	131	127	4,4	4,7

Os valores de referência para sódio e potássio, respectivamente, são 132-146 mEq/L e 3,5- 5,0 mEq/L. Os valores para sódio mostraram-se reduzidos para os pacientes 1 e 3. A diminuição da quantidade de sódio é relatada em literatura, pois está diretamente ligada à excreção de água pelos rins. Sugere-se que um dos efeitos do enalapril dá-se pela eliminação de água com concomitante excreção do sódio. O aumento de potássio ocorre devido ao efeito poupador ocasionado pela inibição da enzima conversora de angiotensina (LEVERSHA et al, 1994; LLOYD et al, 1989).

Com a observação do hemograma dos pacientes, é possível avaliar o comportamento sangüíneo, através do hematócrito, hemoglobinas e os leucócitos. Os pacientes inseridos no estudo não apresentaram alteração de hemograma, uma vez que a própria moléstia cardiovascular e o tratamento proposto não sugerem alterações nos componentes sangüíneos (WONG, 1999).

VI-CONCLUSÕES

- Os comprimidos de maleato de enalapril atenderam aos itens doseamento e determinação de peso, tendo sido considerados adequados à manipulação das preparações líquidas em ambiente hospitalar.
- O controle físico-químico da água e das formulações cumpriu com as recomendações preconizadas nos compêndios farmacêuticos. Os veículos, água, tampão de ácido cítrico e xarope mostraram-se adequados, pois favoreceram a solubilidade do fármaco, sendo passíveis de ingestão com pH adequado à estabilidade do fármaco.
- Os resultados de controle microbiológico apontaram para a ausência de coliformes fecais na água utilizada nas preparações. Na contagem de microrganismos viáveis totais para as preparações líquidas, os níveis de bactérias e fungos foram satisfatórios. As formulações com ácido cítrico e xarope mostraram resultados mais adequados.
- Pelo estudo de fotoestabilidade, as formulações com xarope protegidas da luz UV revelaram a manutenção do teor de princípio ativo por um tempo superior às demais preparações.
- Na temperatura de 4°C, a degradação do maleato de enalapril mostrou-se menos pronunciada nos sistemas de ácido cítrico e xarope.
- Pela avaliação clínica dos pacientes submetidos à terapia com xarope de maleato de enalapril foi possível inferir que os parâmetros físicos e bioquímicos avaliados revelaram melhora do quadro clínico.
- O xarope de maleato de enalapril comprovou ser uma adequada alternativa terapêutica para pacientes pediátricos que não possuem formulações adequadas para seu uso.

VII-REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

ABELLAN, D. M.; GIMENEZ, S. C. **Insuficiência Cardíaca Congestiva Diagnóstico e Tratamento**. In SANTANA, M. V. T. **Cardiopatias Congênitas no Recém-Nascido Diagnóstico e Tratamento**. São Paulo: Atheneu, 2000. p. 102-114.

AIACHE, J. M.; AIACHE, S.; RENOUX, R. **Initiation à la connaissance du médicament**. 2. ed. Paris, Milan, Barcelone: Masson, 1995. p. 187-209.

ALLEN Jr, L.V; ERICKSON, M.A. Stability of alprazolam, chlroquine phosphate, cisapride, enalapril maleate and hydralazine hydrochloride in extemporaneously compound liquids. **American Journal of Health- System Pharmacy**, v.55, p.1915-1920, 1998.

AL-OMARI, M.M; ABDELAH, M.K; BADWAN, A.A; JABER, A.M.Y. Effect of the drug-matrix on the stability of enalapril maleate in tablet formulations. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 25, p. 893-902, 2001.

ANDRISANO, V; GOTTI, R. LEONI, A; CAVRINI, V. Photodegradation studies on atenolol by liquid chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 21, p. 851-857, 1999.

ANSEL, H. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V.; **Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. Malvern: Williams & Wilkins, 1995.

ASKER, A. F; FERDOUS, A.J. Photodegradation of furosemide solutions. **Journal of Pharmaceutical Sciences & Technology**, v.50, p.158-162, 1996.

BONAZZI, D; GOTTI, V; ANDRISANO, V; CAVRINI, V. Analysis of ACE inhibitors in pharmaceutical dosage forms by derivative UV spectroscopy and liquid chromatography (HPLC). **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 16, p. 431-438, 1997.

BOULTON, D.W; WOODS, D.J; FAWCETT, J.P; TUCKER, I.G. The stability of an enalapril maleate oral solution prepared from tablets. **Australian Journal of Hospital Pharmacy**, v. 24, p. 151-156, 1994.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução Agência Nacional de Vigilância Sanitária- ANVS- RE nº899, de 29 de maio de 2004. Disponível em <<http://www.anvisa.gov.br/>> Acesso em <mai, 2004>.

BRITISH PHARMACOPEIA. London: The stattionaery Office, 2000.

BRUZZONITI, M.C; SARZANINI, C; MENTASTI, E. Preconcentration of contaminants in water analysis. **Journal of Chromatography A**, v. 902, p. 289-309, 2000.

CARSTENSEN, J.T; RHODES, C.T. **Drug stability: principles and practices**. 3 ed. New York: Marcel Dekker, 2000. 773 p.

CHAN, D.S. Estabilidade de formulações líquidas de uso oral manipuladas em farmácia. **Internacional Journal of Pharmaceutical Compounding**, v.3, p138-141, 2001.

CHEN, S. C. et al. Clinical Profile of Congestive Cardiomyopathy in Children. **Journal of American College of Cardiology**, v. 15, p. 189-193, 1990.

DUTERTRE, J.P; BILLAUD, E.M; AUTRET, E; CHANTEPIE, A; OLIVER, I; LAUGIER, J. Inhibition of angiotensin converting enzyme with enalapril maleate in infants with congestive heart failure. **British Journal Clinical Pharmaceutical**, v. 35, p. 528-530, 1993.

EL WALILY, A. F. M. et al. Simultaneous determination of enalapril maleate and hydrochlorothiazide by first-derivative ultraviolet spectrophotometry and high-performance liquid chromatography. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 13, p. 851-856, 1995.

ERONEN, M; PESONEN, E; WALLGREN, E.I. Enalapril in children with congestive heart failure. **Acta Paediatrica Scandinavian**, v. 80, p. 555-558, 1991.

EUROPEAN PHARMACOPEIA, 3^a Edition, 1997.

EV, L. S. **Estabilidade de Medicamentos**. GOMES, M. J. M. G; REIS, A. M. M. **Ciências Farmacêuticas Uma Abordagem em Farmácia Hospitalar**. São Paulo, Rio de Janeiro, Belo Horizonte: Atheneu, 2000. p. 235-271.

FARMACOPÉIA **Brasileira**, 4^a edição: Atheneu, 1988. Parte I Métodos gerais.

FLORENCE, A. T; ATTWOOD, D. **Princípios físico-químicos em farmácia**. Ed. Universidade de São Paulo, São Paulo. 2003. 732p.

FONTAN, J. E. et al. Les préparations pédiatriques dans les hôpitaux français. **Arch Pédiatr**, v. 7, p 825-832, 2000.

FRENNEAUX, M; STEWART, R.A.H; NEWMAN, C.M.H; HALLIDIE-SMITH, K.A. Enalapril for severe heart failure in infant. **Archives of Disease in Childhood**, v. 64, p.219-223, 1989.

GARNER, S.S; WIEST, D.B; REYNOLDS Jr, E.R. Stability of atenolol in an extemporaneously compounded oral liquid. **American Journal Hospital Pharmacy**, v. 51, p.508-511, 1994.

GARSON, A. Jr. Dosing the Newer Antiarrhythmic Drugs in Children: Considerations in Pediatric Pharmacology. **The American Journal of Cardiology**, v. 57, p. 1405-1407, 1986.

GRENIER, M. A. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy for ventricular dysfunction in infants, children and adolescents: a review. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 12, p. 91-111, 2000.

HARDMAN, J.E; LIMBIRD, L.E. MOLINOFF, P.B; RUDDON, R.W, GILMAN, A.G. **Goodman Gilman As bases farmacológicas da terapêutica**. 10 ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill, 2003.

ICH- Internacional Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: Guideline for the photostability testing of new drug substance and products. Comission of the European Communities. IFPA, Switzerland, 1995.

ICH. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. **Q2B- Validation of Analytical Procedures: Methodology** 1996.

KOROKOLVAS, A. **Dicionário Terapêutico Guanabara**. Edição 2002/2003. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. 2002.

KULKAMP, I. C. **Avaliação da qualidade de cápsulas manipuladas de anti-hipertensivos. Validação de metodologias analíticas: titulométrica, espectrofotométrica e cromatográfica**. 2003. 188 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal de Santa Catarina.

LACHMAN, L.; LIEBERMAN, H.A.; KANING, J.L. In: **The Theory and Prattice of Industrial Pharmacy**. 3ª ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1986.

LE HIR, A. **Farmacia Galénica**. Paris, Milan, Barcelone. Masson S.A., 1995. p. 21-36; 226-235.

LEITCH, C. A. Growth, nutrition and energy expenditure in pediatric heart failure. **Progress in Pediatric Cardiology**, v. 11, p. 195-202, 2000.

LEVERSHA, A.M. et al. Efficacy and dosage of enalapril in congenital and acquired heart disease. **Archives of Disease in Childhood**, v. 70, p. 35-39, 1994.

LEWIS, A. B.; CHABOT, M. The Effect of Treatment with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors on survival of Pediatric Patients with Dilated Cardiomyopathy. **Pediatric Cardiology**, v. 14, p. 9-12, 1993.

LIN, S; WANG,S.CHEN, T; HU, T. Intramolecular cyclization of diketopiperazine formation in solid-state enalapril maleate studied by thermal FT-IR microscopic system. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 54, p. 249-254, 2002.

LLOYD, T.R; MAHONEY, L.T. KNOEDEL, D; MARVIN Jr, W.J; ROBILLARD, J.E; LAUER, R.M. Orally administered enalapril for infants with congestive heart failure: A dose-finding study. **The Journal of Pediatrics**, v.4, p.650-654, 1989.

LO, M. W. et al. Enalapril in RAPIDISC (water formulation): pharmacokinetic evaluation of a novel, convenient formulation. **International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics**, v. 38, p. 327-332, 2000.

LUND, W. The Pharmaceutical Codex: Principles and Practice of Pharmaceutics. 12th. The Pharmaceutical Press, 1994. p.277-310.

LUNN, G.; SCHMUFF, N. R. **HPLC Methods for Pharmaceutical Analysis**. New York: Wiley-Interscience, 1997. p. 543-545.

MARTINDALE- The Extra Pharmacopeia. 30ed. London: Pharmaceutical Press, 1993. 2363 p.

MARZO, A. et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Comparative Study of Zofenopril and Enalapril in Healthy Volunteers. **Drug Research**, v. 52, p. 233-242, 2002.

MAXWELL, G. M. Paediatric Drug Dosing Bodyweight Versus Surface Area. **Drugs**, v. 37, p. 113-115, 1989.

MORETO, L.D. A establiade de fármacos e medicamentos. **Pharmaceutical Technology**, v. 3, p. 46-48, 1999.

NAHATA, M. C. Pediatric Drug Formulations: Challenges and Potencial Solutions. **The Annals of Pharmacotherapy**, v. 33, p. 247-249, 1999.

NAHATA, M.C; MOROSCO, R.S; HIPPLE, T.F. Stability of enalapril maleate in three extemporaneously prepared oral liquids. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 55, n 11, p. 1155-1157, 1998.

NAKAMURA, H; ISHII, M; SUGIMURA, T; CHIBA, K; KATO, H; ISHIZAKI, T. The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v. 56, p. 160-168, 1994.

PILATTI, C; ERCOLANO, I; TORRE, M. del C; CHIALE, C; SPINETTO, M. Search for related substances in market products containing enalapril maleate as the active principle. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 25, p. 807-811, 1999.

PINTO, T. J. A; KANEKO, T.M; OHARA, M.T. **Controle de Qualidade de Produtos Farmacêuticos correlatos e cosméticos**. São Paulo: Atheneu, 2000. 309 p.

PRISTA, L.N.; ALVES, A.C.; MORGADO, R. In: **Tecnologia Farmacêutica**. 5ª ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, 1996.

QIN, X. Z.; DEMARCO, J.; IP, D. P. Simultaneous determination of enalapril, felodipine and their degradation products in the dosage formulation by reversed-phase high-performance liquid chromatography using a Spherisorb C₈ column. **Journal of Chromatography A**, v. 707, p. 245-254, 1995.

RANG, H.P; DALE, M.M; HITTER, J.M. **Farmacologia**. 3ª Ed. Editora Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000.

RAU, H.L; UDUPA, N; AROOR,A.R.A. New HPLC method for the estimation of enalapril maleate in tablets. **Indian Drugs**, v. 29, p. 46-48, 1991.

RHEUBAN, K.S; CARPENTER, M.A; AYERS, C.A; GUTGESELL, H.P. Acute hemodynamic effects of converting enzyme inhibition in infants with congestive heart failure. **The Journal of Pediatrics**, v. 117, p. 668-670, 1990.

RIPPLEY, R. K. et al. Pharmacokinetic Assessment of an Oral Enalapril Suspension for Use in Children. **Biopharmaceutics & Drug Disposition**, v. 21, p. 339-344, 2000.

ROSS, R. D. Grading the graders of congestive heart failure in children. **The Journal of Pediatrics**, v. 138, n. 5, p. 618-620, 2001.

SALAMOUN, J; SLAIS, K. Elimination of peak splitting in the liquid chromatography of the proline-containing drug enalapril maleate. **Journal of Chromatography**, v. 537, p. 249-257, 1991.

SECRETARIA DA SAUDE, Hospital Infantil Joana de Gusmão. Disponível em: <http://www.saude.sc.gov.br/hijg>. Acesso em <maio. 2004>

SILVERSTAIN, R. M; WEBSTER, F. X. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. LTC, Livros técnicos e científicos Editora S.A. 6ª ed. 2000.

SOUZA, G.B. **Manipulação farmacêutica- Estabilidade de formulações de uso hospitalar**. Rio de Janeiro, 2000.

STANISZ, B. Evaluation of stability of enalapril maleate insolid phase. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 31, p. 375-380, 2003.

TABACOVA, S. A.; KIMMEL, C. A. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review. **Reproductive Toxicology**, v. 15, p. 467-478, 2001.

THE UNITED STATES PHARMACOPEIA. 26 ed. Rockville, United States Pharmacopeial Convention, 2003.

TODD, P. A.; GOA, K. L. Enalapril An Update of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Congestive Heart Failure. **Drugs**, v. 37, p. 141-161, 1989.

TODD, P. A.; HEEL, R. C. Enalapril A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Hipertension and Congestive Heart Failure. **Drugs**, v. 31, p. 198-248, 1986.

TRABELSI,H; BOUABDALLAH, S; SABBAH, S; RAOUAFI, K; BOUZOUITA, K. Study of the *cis-trans* isomeration of enalapril by reversed-phase liquid chromatography. **Journal of Chromatography A**, v. 871, p. 189-199, 2000.

VILA-JATO, J. L. **Tecnologia Farmacêutica. Formas farmacêuticas**. Vol I e II. Madrid. Sintesis, 1997.

WELLS, T. et al. The Pharmacokinetics of Enalapril in Children and Infants with Hipertension. **Journal Clinical Pharmacology**, v. 41, p. 1064-1074, 2001.

WONG, D. L. **Enfermagem Pediátrica Elementos Essenciais à Intervenção Efetiva**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 762-779.

VIII- ANEXOS